

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1930-31

N° 13

**Contribution à l'Étude clinique
et à la Thérapeutique curative et préventive
de quelques Trypanosomiasés expérimentales,
en particulier, du Nagana expérimental
du Chat, par le 205 Bayer-309 Fourneau**

**(Urée du méta-amino-benzoyl-paraméthyl-méta-
aminobenzol-aminonaphtalène trisulfonate
de sodium - 4-6-8)**

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE PARIS (PHARMACIE)

présentée et soutenue le 16 Mai 1931

PAR

M^{lle} Marie PRIEUR

JURY { MM. COUTIÈRE, *Président*
LAUNOY, *Professeur*
RÉGNIER, *Agrégé*

IMPRIMERIE POLYGLOTTE N. L. DANZIG
26, Rue des Francs-Bourgeois - Paris

1931

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1930-31

N° 13

Contribution à l'Étude clinique
et à la Thérapeutique curative et préventive
de quelques Trypanosomiasés expérimentales,
en particulier, du Nagana expérimental
du Chat, par le 205 Bayer-309 Fourneau

(Urée du méta-amino-benzoyl-paraméthyl-méta-
aminobenzol-aminonaphtalène trisulfonate
de sodium - 4-6-8)

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE PARIS (PHARMACIE)

présentée et soutenue le 16 Mai 1931

PAR

M^{lle} Marie PRIEUR

JURY { MM. COUTIÈRE, *Président*
LAUNOY, *Professeur*
RÉGNIER, *Agrégé*

IMPRIMERIE POLYLOTTE N. L. DANZIG
26, Rue des Francs-Bourgeois - Paris

1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, Doyen, O. ✱, ☉ I.
PERROT, Assesseur, O. ✱, ☉ I.
G. DURSANT, Secrétaire, ✱, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. RADAIS, O. ✱, ☉ I. Cryptogamie et Microbiologie.
BÉHAL, Membre de l'Institut,
G. O. ✱, ☉ I. Chimie organique.
PERROT, O. ✱, ☉ I. Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I. Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ☉ I. Pharmacie chimique
GUERBET, ✱, ☉ I. Toxicologie.
BOUGAULT, ✱, ☉ I. Chimie analytique.
GORIS, ✱, ☉ I. Pharmacie galénique.
GUÉRIN, ✱, ☉ I. Botanique générale.
TASSILLY, ✱, ☉ I. Physique.
DAMIENS, ✱, ☉ I. Chimie minérale
HÉRISSEY, O. ✱, ☉ I. Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☉ I. Hydrologie et Hygiène.

Professeurs honoraires : MM. A. VILLIERS, ✱, ☉ I., GRIMBERT, ✱, ☉ I.
et DÉLÉPINE, O. ✱, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT, ✱, ☉ I. Législation et Déontologie pharmaceut.
LUTZ, ✱, ☉ I. Cryptogamie.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I. Pharmacodynamie.
FABRE, ☉ I. Minéralogie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. LUTZ, ✱, ☉ I.	MM. PICON ☉ I.	MM. BACH, ☉ I.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	FABRE ☉ I.	BEDEL, ☉ I.
DELABY, ✱, ☉ I.	MASCRÉ, ☉ I.	RÉGNIER, ☉ I.
	FLEURY, ☉ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☉ I., agrégé, chargé des
T. P. de 1^{re} année Chimie générale.
FABRE, ☉ I. et RÉGNIER, ☉ I.,
agrégés, chargés des travaux de Chimie analytique.
SOÛÈGES, ☉ I. Micrographie.
LEROUX, ☉ I. Physique.
DEVAL, ☉ I. Microbiologie.
DELABY, ✱, ☉ I., PICON, ☉ I. et
FLEURY, ☉ I., agrégés, charges des Travaux généraux de 4^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. BEAULIEUX, ☉ I.



A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. COUTIÈRE

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*auquel nous adressons l'ex-
pression de notre respectueuse
gratitude, pour avoir bien voulu
accepter la présidence du Jury
de notre Thèse.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. LAUNOY

Officier de la Légion d'Honneur

*Hommage de notre profonde
reconnaissance.*

A MES PARENTS

SOMMAIRE

	Pages
Avant-propos	11
Chapitre I	
Conditions expérimentales	13
Chapitre II	
§ 1. — Etude du Nagana expérimental du Chat	18
§ 2. — Conclusions relatives au chapitre II	44
Chapitre III	
Etude de la toxicité du 205 Bayer-309 Fourneau, pour la souris et le chat	47
§ 1. — Toxicité pour la souris	47
§ 2. — Toxicité pour le chat	48
Chapitre IV	
Etude de l'action curative du 205 Bayer-309 Fourneau sur les Trypanosomiasés expérimentales de la souris et du chat.	49
§ 1. — Action curative sur les Trypanosomiasés expérimentales à Trypanosoma Brucei, T. Evansi, T. equiperdum de la souris.	49
§ 2. — Action curative sur le Nagana (T. Brucei) expérimental du chat	50
§ 3. — Conclusions relatives à l'action curative du 205 Bayer-309 Fourneau, sur les Trypanosomiasés expérimentales de la souris et du chat	63
Chapitre V	
Etude de l'action préventive exercée par le 205 Bayer—309 Fourneau, sur les infections expérimentales à Trypanosoma Brucei de la souris et du chat	65
§ 1. — Aperçu sur la méthode de prévention chimique dans la lutte contre les Trypanosomiasés.	65

	Pages
§ 2. — Etude de l'action préventive exercée par le 205 Bayer-309 Fourneau, sur les Trypanosomiasés expérimentales à T. Brucei, T. Evansi, T. equiperdum . . .	68
§ 3. — Etude de l'action préventive du 309 Fourneau sur le Nagana (T. Brucei) expérimental du chat . . .	69
§ 4. — Conclusions relatives au chapitre V	97
 Chapitre VI 	
Etude de l'action des infections répétées sur la durée de l'état réfractaire à Trypanosoma Brucei, chez des chats ayant reçu une dose variable, prémunisante, de 309 Fourneau. — Conclusions.	100
 Chapitre VII 	
Des actions trypanocides synergiques, du 309 Fourneau et d'un sérum spécifique, dans les infections à Trypanosoma Brucei de la souris. — Conclusions.	113
 Chapitre VIII 	
Conclusions générales	131
 Chapitre IX 	
Bibliographie	135

AVANT - PROPOS

Le travail que nous présentons aujourd'hui, pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie), fut tout d'abord orienté vers l'étude du Nagana expérimental du chat. Les expériences poursuivies dans ce but, nous ayant convaincue de la régularité de l'infection provoquée chez le chat par le *Trypanosoma Brucei*, nous firent entrevoir la possibilité d'employer systématiquement le chat, pour l'étude de la thérapeutique chimique expérimentale du Nagana.

Il serait fort important, dans les études de thérapeutique chimique, de disposer d'animaux aussi rapprochés que possible de l'homme. On sait en effet, combien sont sujettes à caution les conclusions de la thérapeutique chimique expérimentale, lorsqu'on transporte à l'homme et même aux animaux domestiques, les résultats obtenus sur les petits animaux de laboratoire. En fait, les données acquises sur des animaux comme des souris, des rats, des cobayes, sont la plupart du temps purement théoriques, elles se trouvent infirmées ou, au mieux confirmées partiellement, quand on veut les appliquer à la thérapeutique humaine ou bien à la thérapeutique des mammifères domestiques. De nombreuses raisons interviennent pour rendre ces données souvent inopérantes. L'une de ces raisons est définie par la résistance qu'opposent aux médicaments les petits rongeurs utilisés dans les laboratoires. Sans compter les différences accusées dans leur évolution, par les maladies déterminées chez des espèces animales variées par un même virus, les conditions expérimentales elles-mêmes apportent toujours des perturbations telles, que le parallélisme entre l'infection expérimentale et l'infection spontanée n'existe pour ainsi dire jamais. D'autre part, nous ne connaissons aucune formule, autorisant le passage de l'animal à l'homme dans l'application d'une posologie, déterminée pour l'animal, dans une maladie expérimentale. Toutes ces causes montrent que le choix de l'animal employé au laboratoire, dans les recherches de la thérapeutique chimique, présente une importance de premier ordre. En choisissant le chat, qui convient spécialement à l'étude du *Trypanosoma Brucei*, nous n'avons pas la prétention de penser que les causes d'erreur, mentionnées ci-

dessus, sont éliminées. Nous croyons toutefois qu'elles sont diminuées dans la mesure du possible. Les conclusions qui se dégagent de notre travail montrent, en effet, que les doses de 309 Fourneau qui guérissent ou protègent le chat contre *Trypanosoma Brucei*, sont très rapprochées et presque identiques à celles qui ont été données pour guérir ou protéger l'homme de l'infection à *Trypanosoma Gambiense*. Il va sans dire, que nous ne prétendons pas que soient applicables au virus de la maladie du sommeil, dans leur intégrité, les conclusions obtenues sur l'infection à *Trypanosoma Brucei* du chat. Néanmoins, ces deux virus sont assez proches pour que l'on puisse admettre une certaine corrélation, entre les actions thérapeutiques qui s'exercent sur l'un et sur l'autre.

Le travail que nous présentons nous a été suggéré par Monsieur le Professeur L. LAUNOY. Il a choisi lui-même le chat comme animal d'expérience, il a suivi pas à pas toutes nos recherches, il en assura le développement. Nous lui renouvelons l'expression de notre très vive et sincère reconnaissance.

Nous assurons de notre respectueuse gratitude Monsieur le Professeur COUTIÈRE, qui nous a fait l'honneur de présider le Jury de notre soutenance de thèse, ainsi que Monsieur le Professeur-Agrégé RÉGNIER, qui a consenti à nous entendre exposer les conclusions de notre travail.

Nous remercions aussi bien vivement notre collègue de laboratoire, M. Pierre NICOLLE, auprès de qui nous avons toujours trouvé l'aide la plus empressée. Son expérience nous fut souvent un guide, au début de ces recherches; il collabora maintes fois à celles-ci, nous ne saurions l'oublier.

Le plan de notre travail est exposé dans le sommaire qui précède. Sa lecture indique les étapes successives de nos recherches.

Notre mémoire se termine par le chapitre IX, consacré à la bibliographie du 205 Bayer — 309 Fourneau. La présentation que nous en avons faite, n'a pas la prétention d'être rigoureusement complète. Nous croyons néanmoins que, telle qu'elle est, elle permet de se rendre compte de l'importance prise par le 205 Bayer-309 Fourneau, dans la thérapeutique des Trypanosomiasés. Nous espérons, au surplus, qu'elle peut rendre service aux chercheurs intéressés par ce sujet.

Contribution à l'Etude clinique et à la Thérapeutique curative et préventive de quelques Trypanosomiasés expérimentales, en particulier, du Nagana expérimental du Chat, par le 205 Bayer—309 Fourneau

(Urée du méta-amino-benzoyl-paraméthyl-méta-aminobenzol-aminonaphtalène
trisulfonate de sodium - 4-6-8)

CHAPITRE I.

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

ORIGINE DES VIRUS. — Les virus dont nous nous sommes servi : *Trypanosoma Brucei* pour la souris, le chien, le lapin et le chat ; *Trypanosoma Evansi* et *Trypanosoma equiperdum* pour la souris seulement, proviennent de l'Institut Pasteur de Paris, où ils ont été mis à notre disposition par M. MESNIL. Nous adressons à M. le Professeur MESNIL l'expression de nos sincères remerciements.

VIRULENCE DES SOUCHES EMPLOYÉES. — Nous entretenons ces virus sur la souris depuis plusieurs années. La virulence de ces différentes souches est très régulière.

Virulence pour la Souris. — Les passages se font en introduisant quelques gouttes de sang prélevées à l'extrémité de la queue d'une souris, sous la peau d'une autre souris. La durée de l'évolution est ainsi variable selon les virus :

T. Brucei. — L'infection faite, comme il est dit précédemment, provoque la mort des souris en 70 à 75 heures. La mort est plus rapide si l'infection est faite par *voie veineuse*, en injectant 1/4 de centimètre cube d'une dilution de sang de souris renfermant 6 à 10 trypanosomes par champ microscopique (oculaire I, objectif 7 Nacet) ; dans ces conditions, la mort survient en 60 à 65 heures.

T. Evansi. — L'évolution est plus lente que pour *Tr. Brucei* ; l'infection, faite sous la peau, provoque la mort en un temps variant entre 3 et 5 jours.

T. Equiperdum. — La mort survient encore plus tardivement que pour les virus précédents ; une souris infectée sous la peau meurt en 4 à 6 jours.

Virulence pour le Chien. — Un chien de 10 kg. recevant sous la peau 1 cc. de dilution de *T. Brucei* est mort en 11 jours ; l'incubation a duré 4 jours (*Voir graphique A*).

Virulence pour le Lapin. — Chez le lapin, l'infection avec *T. Brucei* a été faite soit dans la veine, soit sous la peau. Dans ce dernier cas, d'ailleurs, l'apparition des trypanosomes dans le sang périphérique est plus tardive ; l'incubation dure de 2 à 6 jours. Dans les deux cas, la mort survient entre 16 et 39 jours (*Voir graphique B*).

En raison de la longue durée des observations de nos animaux, au cours des expériences qui vont être relatées dans les pages qui suivent, nous croyons utile d'indiquer le régime auquel ces animaux ont été soumis.

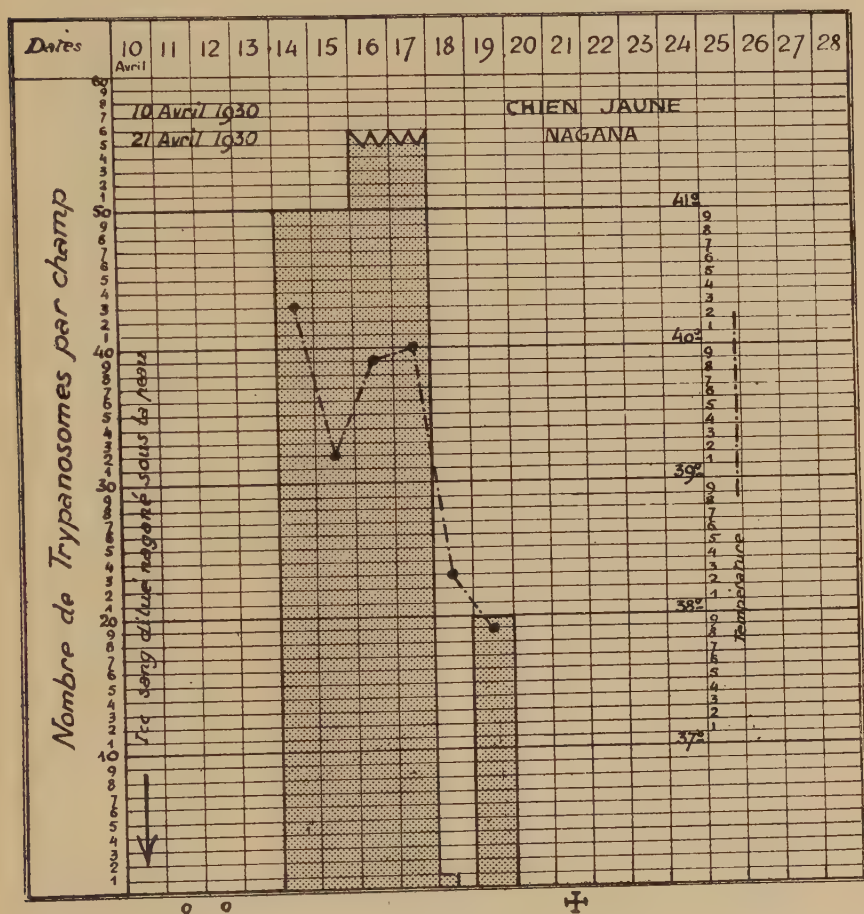
RÉGIME DES SOURIS. — Nos animaux sont conservés dans des bocaux de verre d'un diamètre de 17 à 25 cm. de largeur et de 18 cm. de hauteur. Ces bocaux sont recouverts par un couvercle métallique grillagé.

Dans le fond du bocal se trouvent toujours en abondance un mélange de graines : blé, sarrazin, etc... ; cet aliment est donc donné ad libitum. D'autre part, tous les matins les souris reçoivent du pain trempé dans du lait bouilli. A 17 heures, on donne à ces animaux, de la salade crue (salade de saison).

RÉGIME DES CHATS. — Nos animaux sont conservés en stabulation, dans des boxes des dimensions suivantes : 69 cm. × 57 × 57. Le plancher de ces boxes est constitué par des clayettes de bois, sur celles-ci on dispose un petit lit de fibres de bois. Dans un coin du box, se trouve un plat garni de sciure qui est changée tous les jours. Les soins de chacun de ces boxes sont rigoureusement observés chaque matin.

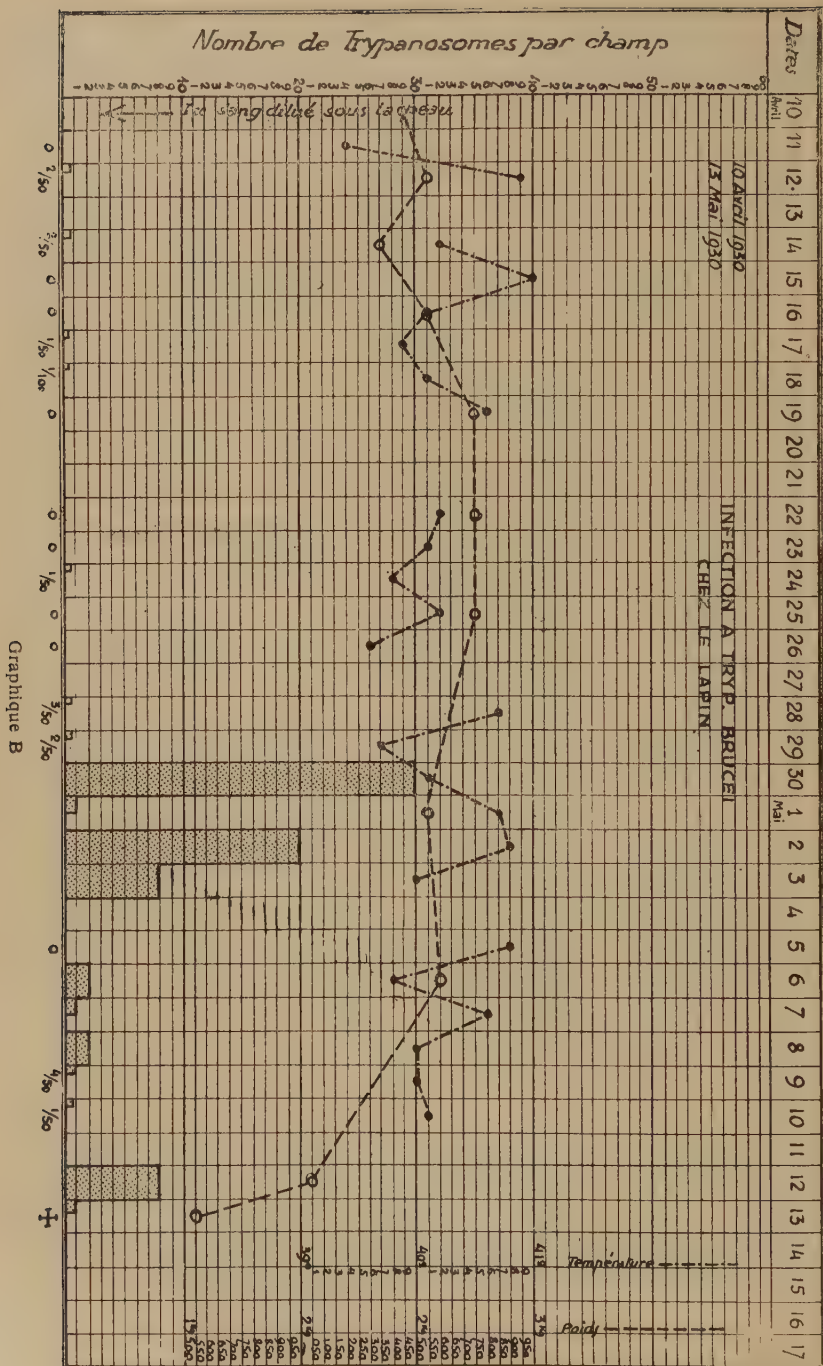
Au point de vue de la nourriture, les animaux reçoivent, le matin entre 9 h.-9 h. $\frac{1}{2}$, 125 grammes de lait bouilli contenant du pain frais ou rassis trempé. Ce pain et ce lait sont distribués dans des mangeoires en métal. A 14 heures, chaque animal reçoit selon sa taille, de 60 à 75 grammes de viande de cheval crue. Entre 17 h. et 17 h. $\frac{1}{2}$, chaque animal reçoit une soupe, contenant viande et pain dans les proportions suivantes : 100 gr. de viande cuite et 150 gr. de pain. L'eau est laissée à volonté à ces animaux.

TEMPÉRATURE DE LA PIÈCE. — Nous insistons d'une façon particulière, aussi bien pour les souris que pour les chats, sur le maintien de la température extérieure à un niveau constant qui ne doit pas être inférieur à 20° et qui doit être, d'une façon



Graphique A

habituelle, de 22-25° au maximum. L'aération de la pièce doit être régulièrement faite. Dans la pièce où sont conservés nos chats, l'aération se fait par le plafond. Il faut éviter avec soin les changements de température et tout en aérant convenablement, éviter le refroidissement de ces animaux par courant d'air.



Tant qu'un animal n'est pas en expérience, on lui laisse une assez grande liberté, surtout pendant les premiers mois. Il arrive très rapidement à rentrer dans son box, à la voix. Quand un animal est en expérience, il ne sort pas de son box, sauf pour les prises de sang, injections, etc... De temps à autre cependant, on peut le laisser parcourir le laboratoire, mais il faut remarquer qu'il ne le demande pas d'une façon particulière.

Chez les chats traités avec douceur, bien alimentés, bien chauffés, nous n'avons jamais eu à nous plaindre des difficultés à manipuler ces animaux. D'une façon générale, même l'animal en expérience est doux, non seulement il se laisse caresser, mais il réclame les caresses, et les animaux difficiles sont très rares. Une seule opération est délicate, c'est celle de la ponction des ganglions. Quelques animaux supportent aussi avec difficulté la prise de température. Quand on a affaire à des animaux irritables ou peureux, pour la prise de température et surtout pour pratiquer les infections, on enveloppe la tête du chat dans un torchon, la tête et les pattes de devant sont tenues solidement par un aide, l'animal est maintenu couché en décubitus latéral sur une table, un deuxième aide tient les pattes antérieures et postérieures en imprimant une tension modérée au corps de l'animal pendant qu'on fait la prise de température. La petite opération étant faite, les aides libèrent du même coup les pattes antérieures et postérieures, ainsi que la tête. D'une façon habituelle, l'animal, ainsi rendu à la liberté, saute de la table et rejoint lui-même son box.

CHAPITRE II.

ÉTUDE DU NAGANA EXPÉRIMENTAL DU CHAT.

L'étude systématique du Nagana du chat a été faite par nous sur cet animal, quand nos premières expériences nous ont convaincue de sa sensibilité particulière à ce virus. En effet, le chat est, à ce point de vue, extrêmement intéressant ; la maladie s'accompagne chez lui de signes cliniques très faciles à constater ; d'autre part, le Nagana du chat évolue lentement, caractère précieux pour l'observation.

Voici ce que disent à ce sujet MM. LAVERAN et MESNIL ⁽¹⁾ :

» Le chat paraît moins sensible que le chien au Nagana et peut-être y aura-t-il lieu, quand le Nagana du chat sera mieux connu, de placer cet animal parmi ceux chez lesquels la maladie a une allure subaiguë.

KANTHACK, DURHAM et BLANDFORD donnent 5 jours pour la période d'incubation. La mort survient en 22 à 26 jours. L'animal montre de la fièvre. Les trypanosomes sont présents dans le sang, mais leur nombre éprouve de fortes variations journalières. Comme chez le chien, on note souvent du trouble de l'humeur aqueuse, des plaques fibri-neuses dans la chambre antérieure, de l'opacité cornéenne.

PLIMMER et BRADFORD constatent moins de trypanosomes chez le chat que chez le chien. Un chat dératé a succombé 12 jours après l'inoculation du Nagana.

Nous avons donné l'observation de deux chats (dont l'un nous avait été communiqué par M. CHANTEMESSE) qui ont succombé, le premier 44 jours après avoir mangé une souris naganée qui venait de mourir, l'autre 25 jours après avoir mangé un cadavre de cobaye nagané. L'animal maigrit, sa tête enfle et ses yeux deviennent malades. Chez les deux animaux, il y a de nombreux trypanosomes dans le sang, les derniers jours et au moment de la mort.

A l'autopsie du premier chat, la rate est considérablement grossie (35 gr. pour un animal de 2.040, gr.), le foie est également grossi. L'animal est complètement aveugle : opacité de la cornée et du cristallin. Tout autour de l'œil, le poil est tombé et il s'est développé des croûtes ».

(1) Laveran et Mesnil. — Trypanosomes et Trypanosomiasés, Masson, éditeur, 1912, p. 435.

Nous avons opéré sur des chats d'un poids variant entre 0 k. 850 et 4 k. 300.

Mode d'infection. — On sacrifie, par strangulation, une souris infectée sous la peau 55 à 60 heures auparavant et dont le sang contient plus de 100 trypanosomes par champ du microscope (oculaire 1, objectif 7, Nachet). On ouvre le thorax, on ponctionne aseptiquement le sang du cœur. Ce sang est recueilli dans quelques centimètres cubes d'eau salée à 9,2 p. 0/00. Le chat reçoit 1 cc. à 1 cc. 5 de cette dilution, par voie intrapéritonéale.

Incubation. — Elle dure de 1 à 4 jours.

Signes extérieurs. — Dans la plupart des cas, l'examen de l'animal en période de maladie permet de constater la présence de ganglions cervicaux, plus ou moins volumineux, dans certains cas assez développés pour constituer un véritable collier, dur et alors douloureux.

Tardivement (quelquefois d'une façon précoce : Pompée), on observe des ganglions inguinaux, mais ce symptôme est inconstant.

En période aiguë, l'animal présente de l'œdème des joues, du front, des paupières. On note de l'exophtalmie. Souvent l'œil est presque fermé et tuméfié, en un mot, la face entière est œdématiée, la tête du chat prend un aspect « lunaire ». On note aussi du jetage nasal, du larmolement, de la conjonctivite. L'œil est parfois recouvert en partie par la membrane interne. On observe souvent de l'opacité intermittente de la cornée.

Pendant la durée de l'évolution, l'animal conserve son appétit, sauf aux tous derniers jours ; l'amaigrissement est donc tardif. Du point de vue psychique, le chat nagané conserve habituellement une certaine activité. Rarement il s'installe dans une somnolence presque continue.

Dans le premier cas, l'animal reste assez vif, il répond à l'appel, il sollicite la caresse, et joue facilement. Dans le second cas, il sommeille tout le jour, couché en rond, et reste dans cet état pseudo-comateux, dont il sort juste pour s'alimenter.

Dans les deux cas, le chat peut présenter tardivement de la faiblesse du train postérieur. Ainsi, placé sur une table, devant le vide, il refuse de sauter. Poussé, il saute et fléchit sur son train postérieur. Plus tard, il refuse de sortir de son box, il n'en sort pas spontanément ; il y retourne avec difficulté, ne pouvant quelquefois pas sauter le $\frac{1}{2}$ mètre dont le box est séparé du sol.

Qu'il soit somnolent ou plus ou moins éveillé, l'animal est triste, parfois hébété. Son poil est rêche, d'aspect poussiéreux. Néanmoins, malgré son état de déchéance physique, il reste propre. Les muscles sont douloureux, le contact est une souffrance. Aussi l'animal cherche-t-il à mordre et à griffer.

Quelques heures avant la mort, l'animal ne peut plus se porter, ni même se relever ; ses essais dans ce but restent infructueux, il retombe sur le côté. Si on le place sur ses pattes, il flageole, titube et tombe. Sa respiration est ralentie, il est dyspnéique, ses flancs battent irrégulièrement. La mort est précédée de crises douloureuses. Ces crises sont tonico-cloniques. Les membres sont en extension avec de l'opisthotonos. La bouche reste ouverte, la salivation est abondante. Dans les périodes de rémission, l'animal se plaint par des cris aigus. Les réflexes sont conservés, parfois exagérés.

Poids. — Pendant l'évolution de la maladie, l'animal maigrit sensiblement. Au début, le poids reste stationnaire et peut même augmenter, mais à la fin de la maladie, notamment pendant la dernière semaine, la perte est régulière, et la diminution peut atteindre plus du quart du poids initial.

Examen du sang. — Comme nous l'avons dit précédemment, l'incubation dure de 1 à 4 jours. Souvent, l'examen du sang périphérique (on fait sourdre une goutte de sang à l'extrémité de l'oreille à l'aide d'un vaccinostyle) révèle la présence de trypanosomes dès le lendemain de l'infection. Dans ce cas, ils sont rares, on n'en voit quelquefois qu'un sur 50 champs (Oculaire 1, Objectif 7, Nachet). Le jour suivant, les parasites sont beaucoup plus nombreux. Parfois, la maladie évolue rapidement. Dans ce cas, à chaque examen du sang, on voit un assez grand nombre de trypanosomes. Lorsque la maladie est plus lente et procède par crises, le nombre des trypanosomes augmente progressivement pendant quelques jours, puis diminue, et, enfin, les parasites disparaissent.

A la fin de la crise, on note une tendance des trypanosomes à l'agglutination en rosaces. Les crises deviennent de plus en plus importantes et, généralement, pendant les derniers jours, les trypanosomes sont extrêmement nombreux, il y en a quelquefois plus que de globules et ils sont excessivement mobiles.

Il est à remarquer que le sang du chat nagané est infectant pour la souris, même en l'absence apparente de trypanosomes. On prélève quelques gouttes de sang à l'oreille du chat et on les injecte sous la peau d'une souris ; elle contracte l'infection et meurt en 7 ou 8 jours.

Les trypanosomes du chat nagané sont également transmissibles à un autre chat.

L'examen du sang montre aussi de l'agglutination des hématies, parfois en amas volumineux, et une forte leucocytose. De nombreuses hématies nucléées sont vues dès le début de l'infection.

Température. — La température subit, elle aussi, de notables variations pendant l'évolution. La température normale du chat varie de 38°5 à 39°. Celle du chat nagané est sensiblement plus élevée ; elle s'élève pendant les périodes de crise et peut atteindre 40°8 ; elle redescend à la fin de la crise. Quelques heures avant la mort, la température baisse considérablement, elle est généralement inférieure à 37°8.

Autopsie. — Les organes sont souvent abondamment entourés de graisse.

Les *poumons* sont généralement congestionnés.

L'autopsie faite aussitôt après la mort permet de déceler des trypanosomes dans le liquide péricardique, dans le sang du cœur (qui est souvent déjà sédimenté), l'humeur aqueuse et quelquefois le liquide céphalo-rachidien. Si les trypanosomes ne sont plus visibles à l'examen direct et que la mort soit encore récente, quelques gouttes de ces différents liquides, injectées sous la peau de souris, peuvent déterminer une infection suivie de mort.

La *vésicule biliaire* est souvent dilatée ; dans un cas, nous avons trouvé la bile infectante pour la souris.

La *rate* est brun violet foncé et considérablement hypertrophiée, elle peut atteindre le poids de 20 grammes (chat de 1 k. 250). Une émulsion de cette rate broyée dans quelques centimètres cubes d'eau salée, injectée sous la peau d'une souris, est infectante.

Les autres organes sont généralement peu modifiés. L'*estomac* et l'*intestin* sont vides le plus souvent, l'animal ne s'alimentant plus à la fin de la maladie.

Conclusion. — Sur 12 animaux témoins, nous n'avons jamais observé de guérison spontanée du Nagana. Tous nos chats sont morts au bout d'un temps d'évolution qui a varié entre 18 et 98 jours. Il faut noter que l'animal qui a résisté le plus longtemps fut atteint d'une infection intercurrente (coryza des jeunes chats), pendant laquelle les trypanosomes ont disparu du sang périphérique. Il est possible que cette infection ait retardé l'évolution du Nagana.

Le détail des observations de ces 12 chats témoins est consigné dans les pages qui suivent.

DETAIL DES EXPÉRIENCES.

EXPÉRIENCE I

Dalila. — Le 2 août 1928, poids : 0 k. 850. L'animal reçoit 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine. Le lendemain, il a de la diarrhée. Le 4, les trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique (1 sur 40 champs). A partir du 6, l'animal présente régulièrement des trypanosomes, parfois en très grand nombre. Les hématies sont agglutinées, la leucocytose marquée. L'animal a de l'appétit, mais il manque d'entrain; souvent somnolent, il tremble. On observe aussi de l'œdème de la paupière gauche, l'œil est mi-clos et larmoyant.

Du 22 au 29 août, on note une disparition des trypanosomes, suivie de réapparition les 29, 1^{er} et 3 septembre. L'animal a toujours de l'œdème de la paupière gauche, l'œil larmoyant et aussi de l'œdème de l'anus et de la vulve ; il a un gros ganglion cervical à gauche.

On observe une nouvelle disparition des parasites les 6 et 8 septembre, puis une nouvelle crise avec trypanosomes les 10, 12, 15, 18, 20, 25 septembre. Cependant, l'animal a une meilleure apparence, il a bon appétit et les yeux sont normaux.

On ne trouve plus de trypanosomes les 28 septembre et 1^{er} octobre, mais ils réapparaissent les 2 et 3 ; l'animal est mal, on le trouve mort le 4 octobre.

Autopsie. — Les poumons sont sains, avec très légère congestion sur un bord. L'estomac est vide, l'intestin également. On note de la congestion d'une anse intestinale, mais pas d'hémorragie. Le foie, les reins sont normaux. La rate pèse 3 gr. 4. Le sang du cœur est ensemencé sur gélose = culture positive.

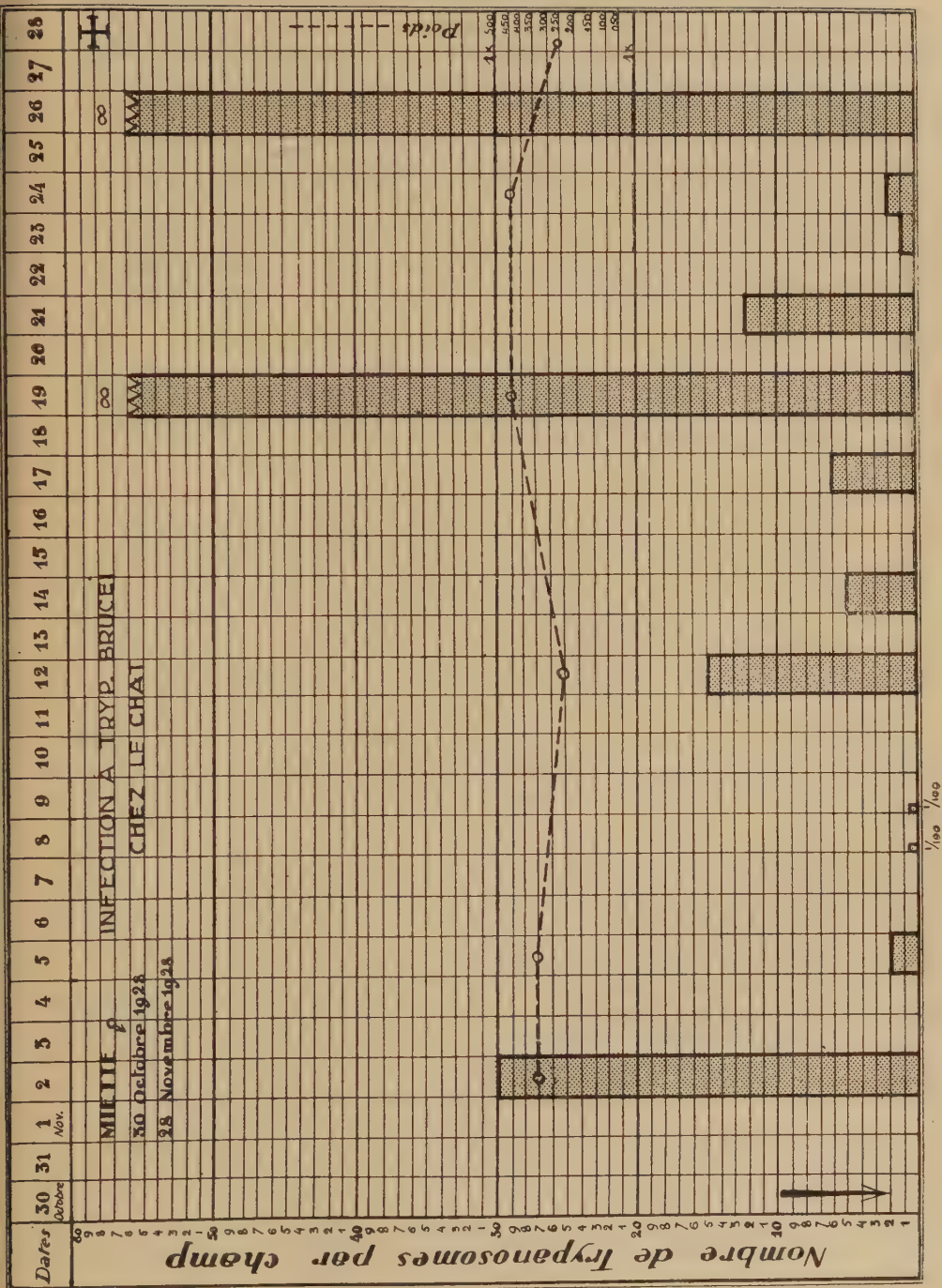
Evolution : 63 jours.

EXPÉRIENCE II

Miette. — Le 30 octobre 1928, poids 1 k. 375. L'animal reçoit du sang nagané dilué, dans le péritoine. Le 2 novembre, l'examen du sang révèle la présence de 30 trypanosomes par champ, le 5, on en trouve 2 à 3. Le 7, les parasites ont disparu, mais ils réapparaissent le 8 et, à partir de cette date, on en trouve à chaque examen du sang.

Le 9 novembre, l'animal a de gros ganglions cervicaux et de l'exophtalmie très marquée, la paupière interne recouvre la moitié de la surface de l'œil. Le 12, l'animal a maigri ; il ne pèse plus que 1 k. 245 ; les ganglions persistent, mais l'exophtalmie est atténuée.

Le 19, le chat a repris du poids : 1 k. 475 ; il présente toujours des trypanosomes, parfois en assez grand nombre. Le 23, la masse ganglionnaire cervicale forme un véritable collier ; l'animal a l'aspect



Graphique de l'expérience II

très malade, il a de la dyspnée, il éternue ou tousse et somnole. Le 24, le chat a conservé son poids de la semaine précédente : 1 k. 475, mais il a toujours l'aspect malade. Au toucher, on a une sensation de fièvre et de moiteur ; le collier ganglionnaire existe toujours ; on observe aussi quelques masses sous-maxillaires et des ganglions inguinaux très allongés.

L'exophtalmie a légèrement rétrocedé, mais la membrane interne couvre toujours le tiers interne de l'œil ; on voit aussi une légère inégalité pupillaire (fente à gauche) ; la cornée de l'œil gauche est très nettement opacifiée dans son tiers inférieur et médian (plage opaque circulaire), mais il n'y a pas d'opacité de la cornée droite ; l'animal a de l'œdème des paupières supérieures. L'appétit semble conservé.

Le 26, les trypanosomes sont très nombreux.

Le 27, l'animal a l'aspect moins malade, le collier ganglionnaire a légèrement rétrocedé, l'exophtalmie est moindre, la membrane interne est moins ressortie et la cornée est redevenue limpide. Le 28, on trouve le chat mort ; il pèse 1 k. 250.

Autopsie. — Le corps est encore chaud.

Le cœur est très gras, le péricarde est rempli de sérosité jaune trouble.

Les poumons ont les bords hémorragiques, mais il n'y a pas de condensation pulmonaire.

L'estomac est absolument vide.

Les intestins sont à peu près vides de matières, mais pleins de gaz.

Le foie est gros, mais son aspect est normal. La vésicule biliaire est très grosse. La rate énorme (20 gr. 05) est très congestionnée (noire). Les reins sont normaux. Partout on trouve de très abondants ganglions.

Evolution : 29 jours. (Voir *Graphique expérience II*, page 23).

EXPÉRIENCE III

Fumée. — Le 30 octobre 1928, poids : 1 k. 150. L'animal reçoit dans le péritoine 1 cc. de sang nagané dilué. Le 2 novembre, l'examen du sang révèle la présence de 25 à 30 trypanosomes par champ ; l'animal n'a pas mangé toute sa pâtée de l'avant-veille, cependant, il boit avec avidité le lait qu'on lui présente.

Le 5 novembre, les parasites sont encore plus nombreux (50 par champ) et ils commencent à s'agglutiner en rosaces. Cependant, le chat semble bien portant, il a repris de l'appétit, il paraît très attentif. Amélioration de courte durée. En effet, le 7, il ne mange pas toute sa pâtée, il présente encore des trypanosomes. Les parasites disparaissent

les 8 et 9 novembre, mais ils reviennent nombreux le 12 et à partir de ce jour, chaque examen du sang en révèle un grand nombre. Le 23, l'animal est très faible et maigre. Le 24, son poids est de 0 k. 950. Il présente de la pelade rétro-auriculaire à droite ; de petits *ganglions cervicaux et sous-maxillaires* et des ganglions inguinaux assez gros. Il a peu d'appétit.

Le 26, le chat est trouvé mort, il pèse 0 k. 850 et sa rate 7 gr. 75.

Evolution : 27 jours. (Voir graphique, expérience III, p. 25).

EXPÉRIENCE IV

Siegfried. — Le 11 janvier 1929, poids : 1 k. 775, l'animal reçoit 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine. Le 14, le sang de l'animal contient un grand nombre de trypanosomes. Le 16, les parasites ont disparu, mais ils réapparaissent le 18. A partir de cette date, on en trouve à chaque examen du sang, et parfois en grande quantité.

Le 21 janvier, on observe des *ganglions cervicaux* qui persistent jusqu'à la mort. Le 25, les hématies sont agglutinées. Le 29 janvier, sur un frottis, on voit, outre de nombreux trypanosomes, de nombreuses plaquettes et quelques rares hématies nucléées.

Le 4 février, l'animal tient difficilement sur ses pattes. Le 5, il marche en fléchissant les pattes (reptation). Le 6 février, on note la présence de ganglions inguinaux. Le 7, l'œil gauche est larmoyant. Le 8, l'animal est malade, il a l'aspect hébété, de l'exophtalmie très apparente, toujours du larmolement et de l'œdème des paupières ; la membrane interne couvre le tiers interne de l'œil ; les ganglions cervicaux sont très gros. Il maigrit, il pèse 0 k. 720 le 13 février, après avoir atteint 2 k. 010, le 23 janvier.

Le 11, l'animal paraît mieux, l'œdème des paupières a disparu, mais il réapparaît le 15.

Le 18, les trypanosomes sont agglutinés, les hématies aussi. Le 19, l'animal a l'air hébété, plus que d'habitude et présente les mêmes symptômes que les jours précédents.

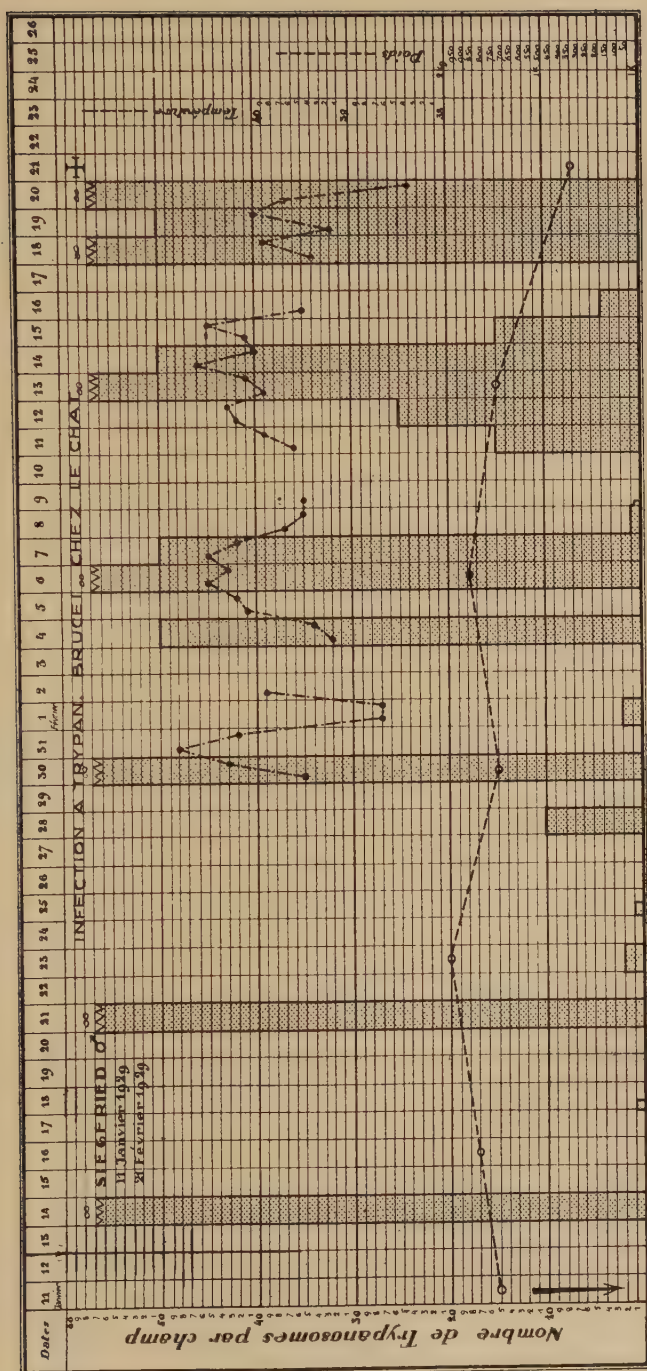
Le 20, le chat est toujours dans le même état, on note de l'opacité de la cornée. Pendant ces derniers jours, son sang est très riche en trypanosomes.

Le 21, on le trouve mort, il ne pèse plus que 1 k. 350.

Autopsie. — On observe un léger épanchement péricardique, c'est un liquide limpide dans lequel on voit quelques trypanosomes.

Le foie est gros, et pèse 91 gr. 85, la rate 16 gr. 40.

La vésicule biliaire est bifide.



Graphique de l'expérience IV. — Siegfried.

L'estomac est vide, l'intestin aussi, sauf le rectum.

Il y a de l'urine dans la vessie.

Le rein est normal ; il pèse 7 gr. 70, on observe une légère congestion de la partie médullaire.

La veine porte contient du sang coagulé.

Les poumons sont légèrement congestionnés à la base avec condensation dans un angle.

Quelques gouttes de liquide céphalo-rachidien injectées sous la peau d'une souris ne déterminent pas l'apparition de trypanosomes.

Evolution : 41 jours. (Voir graphique, expérience IV, p. 27).

EXPÉRIENCE V

Tristan. — Le 11 janvier 1929, l'animal reçoit du sang infecté (25 trypanosomes par champ) de *Virginie*, après rechute (*Virginie* a reçu 0 gr. 01 de 309 par kilogr. préventivement). Son poids est de 1 k. 775.

Le 16, les trypanosomes apparaissent assez nombreux (10 à 12 par champ), le 18, on en voit 40 à 50 par champ, puis il y a disparition jusqu'au 28. A partir de cette date, chaque examen du sang révèle la présence de parasites, sauf ceux des 4 et 19 février.

Le 21 janvier, un frottis montre de rares hématies nucléées. Le 6 février, on sent des ganglions cervicaux et inguinaux. Le 22 février, deux souris recevant par voie intraveineuse une dilution de sang de l'animal, prennent l'infection et meurent en 7 jours. A cette date, le sang du chat est également infectant pour un autre chat (*Moune*, qui meurt en 35 jours).

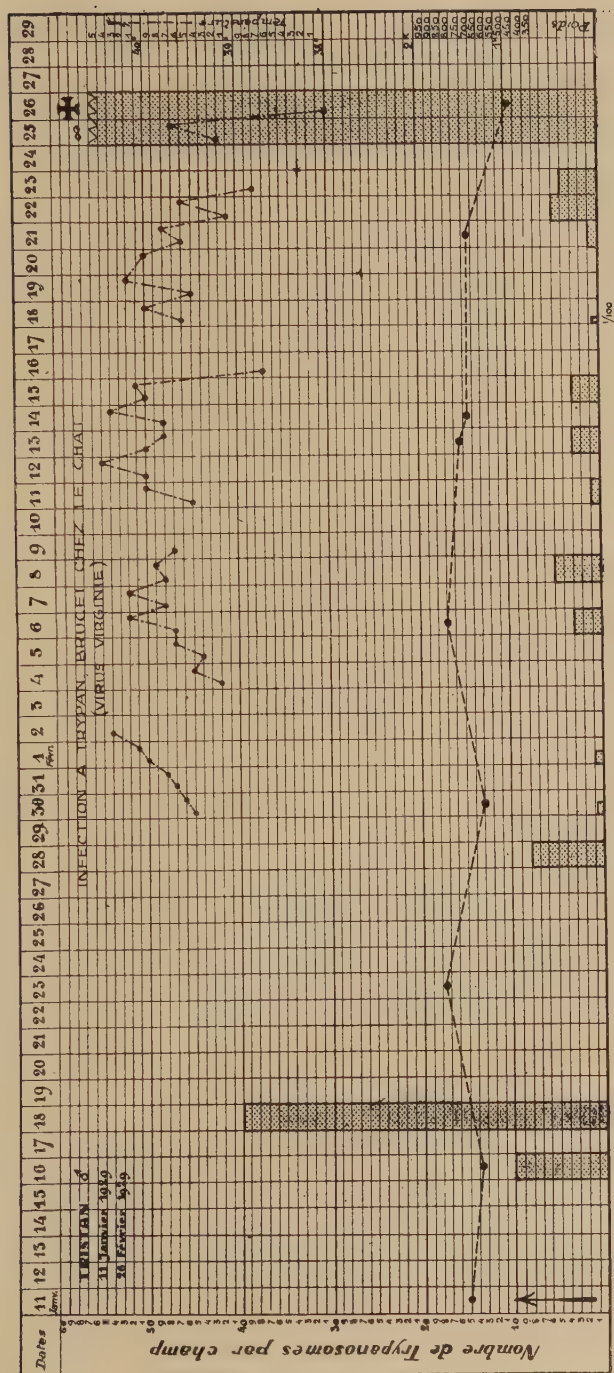
Le 26, le sang de l'animal est très riche en trypanosomes. Le chat a maigri, il ne pèse plus que 1 k. 475. Il est mal, tient difficilement sur ses pattes, crie. Les ganglions persistent ; si on le laisse tranquille, il s'assoupit ; il a de la dyspnée. La sensibilité à la douleur est conservée.

A 11 h. 30, l'animal est couché sur le flanc, très dyspnéique et miaule d'une façon incessante. On observe de la raideur de la nuque et des pattes antérieures, la tête est renversée en arrière et les pattes antérieures sont en extension.

On note de l'instabilité pupillaire, parfois du myosis, puis, sans raison apparente, de la mydriase.

L'animal meurt à 18 heures. On conserve le cadavre à la glacière.

Autopsie. — (Le 27 février, 16 à 17 heures après la mort). Le cœur est énorme ; on observe une sérosité péricardique jaunâtre, limpide



Graphique de l'expérience V. — Tristan.

et un dépôt trouble sur le feuillet viscéral. L'examen de cette sérosité révèle la présence de trypanosomes encore mobiles.

Le foie est hypertrophié, la rate aussi (11 grammes). Les poumons sont très congestionnés, il y a des foyers de condensation aux pointes, et de nombreuses taches superficielles blanchâtres sur les bases ; il n'y a pas de caséum.

Le liquide céphalo-rachidien est peu abondant à la ponction, on n'observe pas de trypanosomes.

Evolution : 46 jours. (Voir graphique, expérience V, p. 29).

EXPÉRIENCE VI

Moune. — Le 22 février 1929, 2 k. 050, est infectée dans le péritoine avec du sang nagané de Tristan, contenant 5 à 6 trypanosomes par champ. (Tristan avait été lui-même infecté avec le sang de Virginie après rechute).

Le 25, on trouve des trypanosomes dans le sang périphérique ; les 26, 27 et 28, ils sont très nombreux, puis disparaissent le 1^{er} et le 2 mars. L'animal fait une nouvelle crise avec trypanosomes du 4 au 9 mars. Les parasites disparaissent le 11, puis reviennent le 12.

Le 14, l'animal a maigri, il ne pèse plus que 1 k. 540. Le sang est riche en trypanosomes, 50 par champ environ. Le chat n'a pas beaucoup d'appétit, il a de la diarrhée, un peu d'œdème des paupières et des ganglions cervicaux.

Le 15, les parasites sont très nombreux. L'animal est mal, il n'a pas mangé, il est couché sur le côté, les membres en extension, avec de l'opisthotonos.

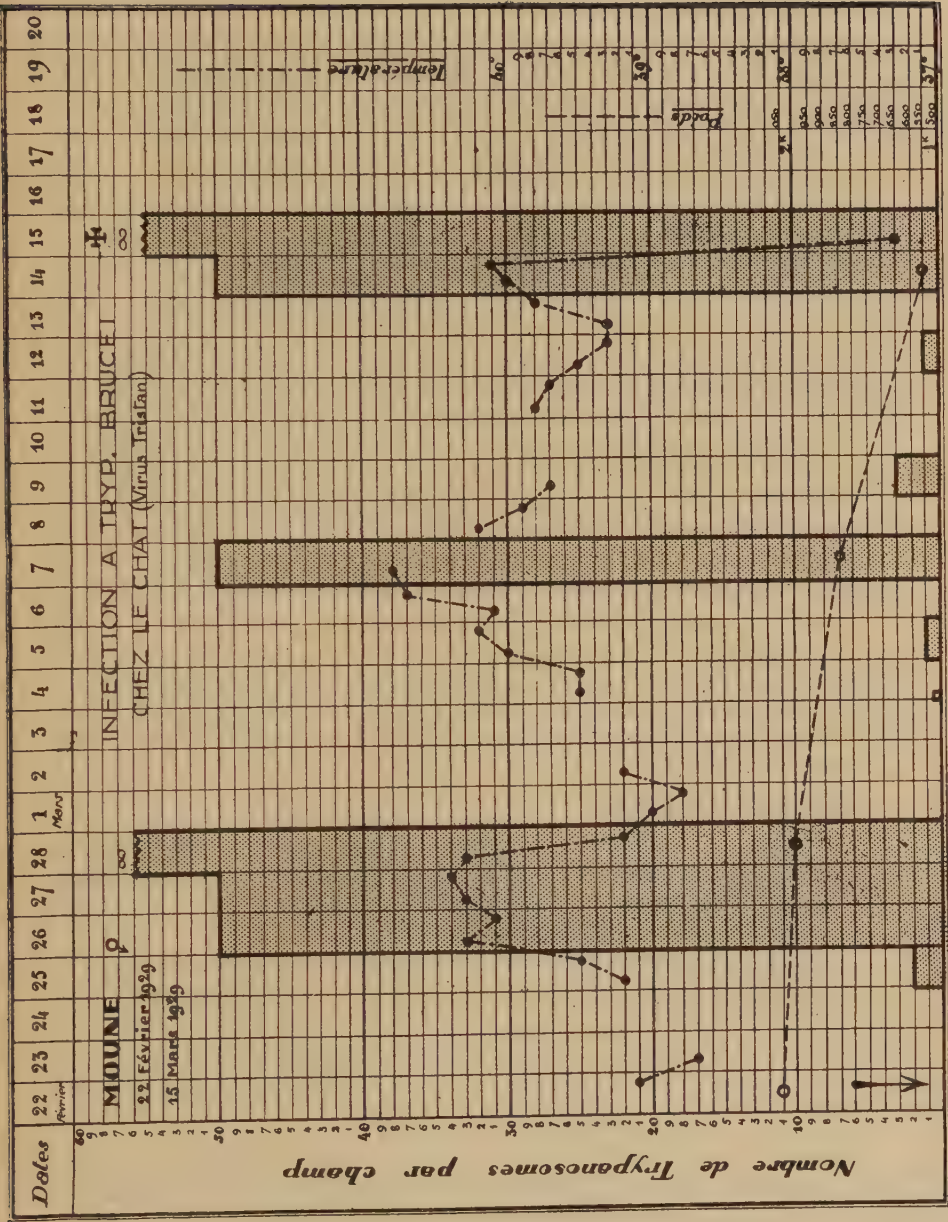
Puis, vient la crise prémortelle ; la réaction pupillaire à la lumière est conservée, mais affaiblie. De temps en temps, l'animal fait des mouvements de course, il a de la dyspnée, de la salivation. Les réflexes achilléens sont conservés, les réflexes rotuliens sont très exagérés.

A 16 heures, on tue l'animal avec du chloroforme ; il pèse 1 k. 500.

Evolution : 21 jours. (Voir graphique de l'expérience VI, p. 31).

EXPERIENCE VII

Pyrhus. — Le 2 avril 1929 ; poids : 1 k. 550, reçoit 1cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine. Le 3 avril, l'examen du sang révèle la présence de 1 trypanosome sur 5 champs. Les parasites deviennent très nombreux les 4 et 5 ; le 4, on voit quelques hématies nucléées. Le 5, les hématies sont agglutinées et l'animal a de gros ganglions cervicaux. Le 8 et le 9, les trypanosomes sont moins nombreux, l'animal



Graphique de l'expérience VI. — Mouné.

paraît malade, il est hébété. Le 11, il commence une nouvelle crise avec trypanosomes ; il est triste, les ganglions persistent. Cependant, il a pris du poids : 1 k. 800.

Le 16, les parasites ont disparu, mais du 17 avril au 6 mai, on en trouve à chaque examen du sang. L'animal a toujours l'aspect malade. La membrane interne de l'œil recouvre une partie de l'angle interne et les yeux sont à peine ouverts. Le 19, le chat n'a pas d'appétit ; le 23, on note de l'œdème des paupières. Le 29, les paupières sont gonflées et rouges et l'animal bave un peu. Ses yeux sont presque fermés. Le 30, il est dans le même état que la veille, mais ses yeux sont ouverts. Le 7 mai, l'animal présente toujours les mêmes symptômes avec, en plus, du jetage. Ce jour-là, les parasites ont disparu pour revenir le 11 en petit nombre (1 sur 10 champs), puis disparaître à nouveau jusqu'au 16. Le 14, une souris recevant sous la peau quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat, prend l'infection et meurt en huit jours. L'animal maigrit ; le 16, il ne pèse plus que 1 k. 610. Le 16 et le 17, on trouve de rares trypanosomes dans le sang (1 sur 50 champs), puis du 18 au 22, on note une disparition. Le 18, les hématies sont agglutinées et on observe une forte leucocytose. Le 22, l'animal a de l'œdème des paupières, les yeux sont en partie recouverts par la membrane interne ; il a du jetage nasal.

Du 23 au 27, le chat fait une nouvelle crise avec trypanosomes, mais les parasites sont peu nombreux. Le 30, l'animal est mal.

Le 31, l'animal commence une dernière crise ; les 5, 6 et 7 juin, le sang est riche en trypanosomes. Le 31 mai, on observe une leucocytose énorme, la moitié de l'œil est recouverte par la membrane interne. Le 1^{er} juin, l'animal est mieux, les yeux sont ouverts, mais le 6, il a l'aspect malade, les yeux sont presque fermés, la surface de la cornée est irrégulière et dépolie.

Le 7, l'animal meurt, il ne pèse plus que 1 k. 250.

Autopsie. — La vésicule biliaire est dilatée. La rate est énorme : 12 g. 80. L'intestin est vide, légèrement congestionné. Les poumons sont un peu congestionnés, un lobule est condensé (il tombe au fond d'un verre d'eau).

Il y a un peu de sérosité hémorragique rose dans le péricarde, on y voit de nombreuses hématies, quelques leucocytes et de rares trypanosomes.

Evolution : 66 jours. (Voir graphique, expérience VII, p. 33).

EXPÉRIENCE VIII

Pylade. — Le 8 mai 1929, poids 1 k. 600. L'animal reçoit 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine. Le 10, on voit des trypanosomes dans le sang, il y en a également le 11 et le 13, puis du 15 au 22.

A ce moment-là, l'animal est atteint d'une infection intercurrente (coryza des chats.) Les trypanosomes sont plus rares, on en voit le 27 et le 28 mai, puis le 31 (1 sur 10 champs) et le 5 juin (1 sur 20 champs); les hématies sont agglutinées. Ensuite, il y a une longue période de disparition. L'animal fait une nouvelle crise avec de nombreux parasites du 24 au 27 juin, puis une plus longue du 2 au 20 juillet, mais le sang est moins riche en trypanosomes. On note la *présence de ganglions cervicaux* volumineux à gauche. Le 22, on observe une forte leucocytose, l'œil gauche est légèrement tuméfié et larmoyant. Les trypanosomes réapparaissent le 25 et le 27, puis après une nouvelle disparition, les 5, 7 et 9 août. Le 31 juillet, l'œil droit est trouble (légère opacité au jour frisant).

Le 14 août, l'animal est trouvé mort ; il pèse 1 k. 360.

Autopsie. — Le cœur est normal.

Les poumons sont fortement congestionnés.

La rate pèse 14 gr. 10.

L'estomac est vide, la vessie aussi.

L'intestin est dilaté par les gaz.

Evolution : 98 jours.

EXPÉRIENCE IX

Blanchette. — Le 23 août 1929, poids : 1 k. 820. L'animal reçoit 1 cc. 5 d'une solution de sang nagané (contenant 5 à 6 trypanosomes par champ) dans le péritoine.

Le 24, les trypanosomes apparaissent dans le sang (1 sur 10 champs), le 26, le 27 et le 28, ils sont nombreux, les hématies sont agglutinées. Les parasites disparaissent du 29 août au 2 septembre. Le 30 août, on note la *présence de ganglions cervicaux*. Le 3 septembre, les parasites reviennent, peu nombreux (1 sur 10 champs), l'animal n'a pas d'appétit, ses yeux sont larmoyants. Il fait une nouvelle crise avec trypanosomes (en petit nombre) du 5 au 7 septembre, puis les parasites sont plus nombreux du 10 au 13 ; à cette date, l'animal tousse.

On note une autre crise du 16 au 19 septembre, les trypanosomes sont parfois nombreux. Le chat a des ganglions cervicaux, surtout à gauche ; il a également des ganglions inguinaux. On observe aussi de l'œdème des paupières, l'œil gauche est à moitié fermé. L'animal tient difficilement sur ses pattes. Le 19, il ne pèse plus que 1 k. 470.

Les trypanosomes disparaissent les 20 et 21 septembre. Le chat a toujours de l'œdème des paupières, très marqué à gauche ; l'œil droit est recouvert en partie par la membrane interne, on observe du larmolement.

Enfin, du 23 au 27 septembre, l'animal fait une dernière crise, les 25, 26 et 27, le sang est très riche en trypanosomes. Le 24, le chat a du jetage nasal. Le 26, il a l'aspect malade. Le 27, il ne pèse plus que 1 k. 250 ; il est très mal, couché sur le côté, il essaie de se relever, mais retombe aussitôt, on observe du nystagmus.

A 10 heures, on le sacrifie en lui faisant respirer de l'éther.

Autopsie. — Le péricarde est gros ; il y a des trypanosomes dans le liquide péricardique.

Les poumons sont congestionnés, il n'y a pas de condensation.

La vésicule biliaire est bifide.

Le mésentère est gras. Les reins sont normaux, mais entourés de graisse. La vessie est également entourée de graisse.

Le liquide céphalo-rachidien est limpide et ne contient pas de trypanosomes.

Evolution : 35 jours (Voir graphique de l'expérience IX, p. 37),

EXPÉRIENCE X

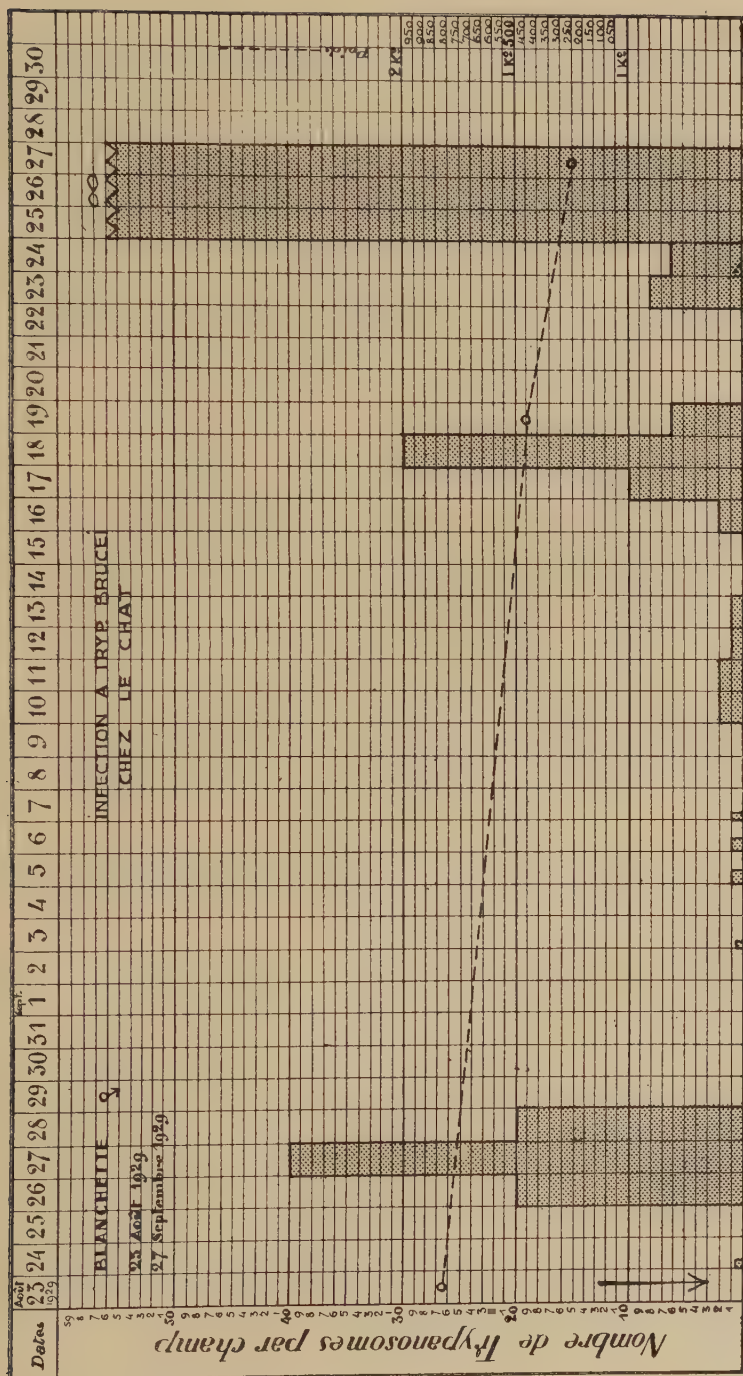
Misty. — Le 3 février 1930, poids : 4 k. 300. L'animal reçoit 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine. Le lendemain, l'examen du sang périphérique montre 1 trypanosome sur 50 champs. Le 5, on en voit 4 à 5 par champ. L'animal n'a pas de ganglions. Le 7 et le 8, les parasites disparaissent, puis reviennent du 10 au 14, parfois, d'ailleurs, en petit nombre. Le 10, les hématies commencent à s'agglutiner. Le 13, le chat a la joue droite enflée ; il pèse 4 k. 580. Le 14, un petit ganglion cervical à gauche est sensible à la palpation ; la joue droite est toujours enflée et l'œil du même côté à peine ouvert.

Le 15, les trypanosomes ont de nouveau disparu. A partir du 17, l'animal fait une dernière crise avec trypanosomes, il n'a plus d'appétit. Le 18, il a deux petits ganglions cervicaux, sa face est enflée.

Le 19, le chat somnole toute la journée.

Le 20, il ne pèse plus que 3 k. 880. On compte 15 à 18 trypanosomes par champ. L'animal a une forme torpide de la maladie, il sommeille sans cesse, il a de la faiblesse du train postérieur. On observe du déséquilibre dans la marche, il ne peut pas sauter. Les articulations sont douloureuses, un ganglion est également douloureux à gauche. La face est tout enflée, les yeux presque fermés.

Le 21, le sang du chat contient une infinité de trypanosomes. A 9 heures, il est toujours couché, mais les yeux sont plus ouverts. A 11 heures 30, il fait une crise tonique, miaule, s'agrippe à sa cage.



Graphique de l'expérience IX. — Blanchette.

Enfin, du 23 au 27 septembre, l'animal fait une dernière crise, les 25, 26 et 27, le sang est très riche en trypanosomes. Le 24, le chat a du jetage nasal. Le 26, il a l'aspect malade. Le 27, il ne pèse plus que 1 k. 250 ; il est très mal, couché sur le côté, il essaie de se relever, mais retombe aussitôt, on observe du nystagmus.

A 10 heures, on le sacrifie en lui faisant respirer de l'éther.

Autopsie. — Le péricarde est gros ; il y a des trypanosomes dans le liquide péricardique.

Les poumons sont congestionnés, il n'y a pas de condensation.

La vésicule biliaire est bifide.

Le mésentère est gras. Les reins sont normaux, mais entourés de graisse. La vessie est également entourée de graisse.

Le liquide céphalo-rachidien est limpide et ne contient pas de trypanosomes.

Evolution : 35 jours (Voir graphique de l'expérience IX, p. 37),

EXPÉRIENCE X

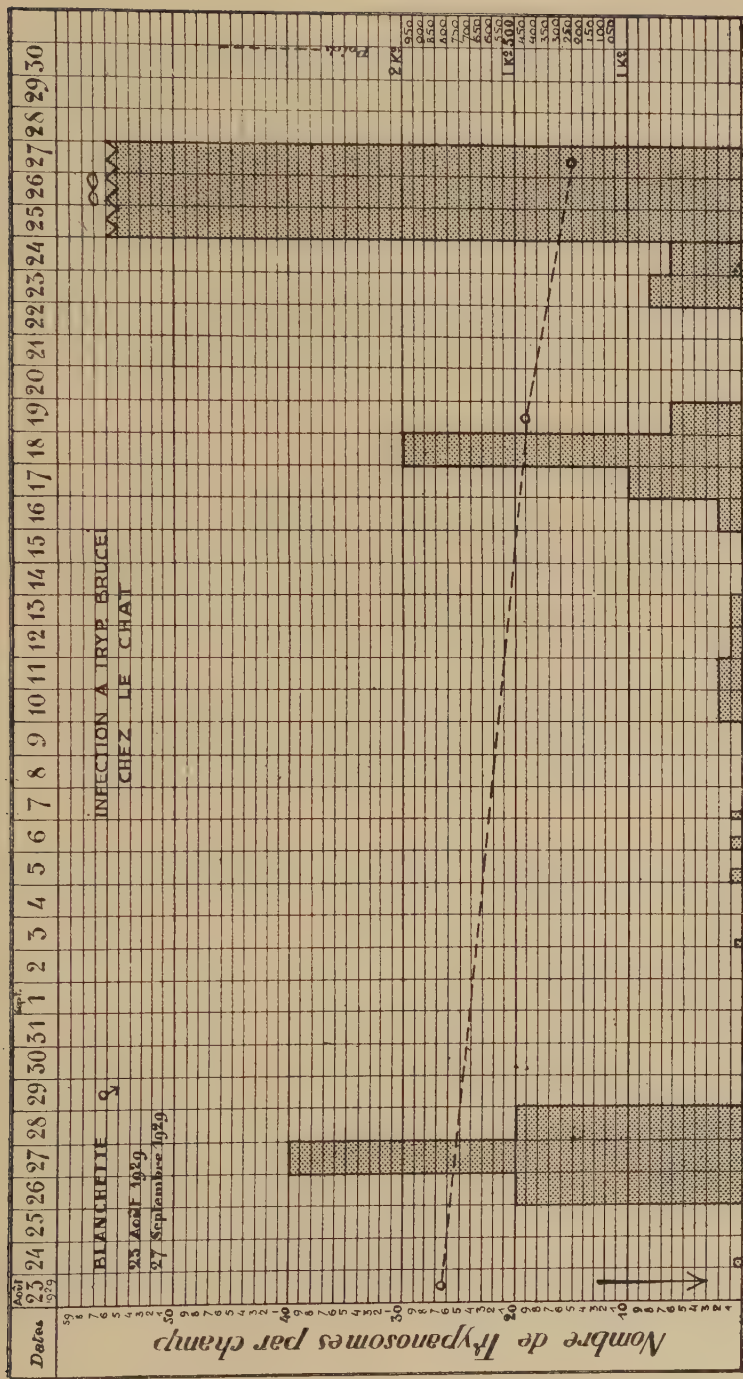
Misty. — Le 3 février 1930, poids : 4 k. 300. L'animal reçoit 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine. Le lendemain, l'examen du sang périphérique montre 1 trypanosome sur 50 champs. Le 5, on en voit 4 à 5 par champ. L'animal n'a pas de ganglions. Le 7 et le 8, les parasites disparaissent, puis reviennent du 10 au 14, parfois, d'ailleurs, en petit nombre. Le 10, les hématies commencent à s'agglutiner. Le 13, le chat a la joue droite enflée ; il pèse 4 k. 580. Le 14, un petit ganglion cervical à gauche est sensible à la palpation ; la joue droite est toujours enflée et l'œil du même côté à peine ouvert.

Le 15, les trypanosomes ont de nouveau disparu. A partir du 17, l'animal fait une dernière crise avec trypanosomes, il n'a plus d'appétit. Le 18, il a deux petits ganglions cervicaux, sa face est enflée.

Le 19, le chat somnole toute la journée.

Le 20, il ne pèse plus que 3 k. 880. On compte 15 à 18 trypanosomes par champ. L'animal a une forme torpide de la maladie, il sommeille sans cesse, il a de la faiblesse du train postérieur. On observe du déséquilibre dans la marche, il ne peut pas sauter. Les articulations sont douloureuses, un ganglion est également douloureux à gauche. La face est tout enflée, les yeux presque fermés.

Le 21, le sang du chat contient une infinité de trypanosomes. A 9 heures, il est toujours couché, mais les yeux sont plus ouverts. A 11 heures 30, il fait une crise tonique, miaule, s'agrippe à sa cage.



II

Graphique de l'expérience IX. — Blanchette.

A 11 h. 45, l'animal est étendu sur le côté droit. Il présente de la polypnée : — 106 respirations par minute. De temps à autre, il présente quelques mouvements épileptiques de la patte antérieure gauche. Les yeux sont ouverts, les réflexes cornéen et palpébral sont conservés, plutôt exagérés. Quand on déplace l'animal, on détermine une légère crise tonique. Les membres antérieurs sont en extension, avec seulement de temps en temps de la contraction des fléchisseurs. La queue est rejetée en arrière. Les réflexes tendineux, rotuliens en particulier, sont exagérés. L'animal a des contractions toniques. On observe des mouvements de natation des pattes antérieures. Le réflexe du sphincter anal est conservé. La tête en extension est rejetée en arrière avec de l'opisthotonos. Les poils de la moustache sont hérissés, la bouche est ouverte, les pupilles contractées.

Le chat a des ganglions inguinaux.

Il meurt à 13 h. 50, poids 3 k. 700.

Autopsie. — On ne voit pas de trypanosomes dans le sang du cœur. On en injecte quelques gouttes sous la peau de deux souris : elles contractent l'infection et meurent en 7 jours.

Il y a peu de liquide péricardique ; ce liquide contient de rares trypanosomes.

Le foie présente une teinte jaune, la rate pèse 14 g.; elle est recouverte d'un enduit opalescent. On la broie dans quelques centimètres cubes d'eau salée et on injecte sous la peau de deux souris. L'une prend l'infection le 7^e jour et meurt le 12^e, l'autre reste indemne (observation : 30 jours).

On ne voit pas de trypanosomes dans l'humeur aqueuse ; deux souris en reçoivent quelques gouttes sous la peau et ne contractent pas l'infection (observation : 30 jours).

Evolution : 18 jours.

EXPÉRIENCE XI.

Hérode. — Le 10 avril 1930, poids 3 k. 900. L'animal reçoit 1 cc. de sang nagané dilué, sous la peau.

Le 12, les trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique. A partir de ce jour, on en voit à chaque examen, sauf le 19 avril.

Ce jour-là cependant, deux souris recevant sous la peau quelques gouttes de sang contractent l'infection et meurent, l'une en 7, l'autre en 8 jours. Les parasites sont parfois assez rares, c'est exceptionnellement qu'on les trouve en grand nombre.

Le 17 avril, l'animal a les yeux larmoyants, et ce symptôme persistera jusqu'à la mort. Le 22, il a la face œdématisée, « lunaire ». Le 23, les yeux sont à moitié fermés, on note de l'œdème des paupières. Les hématies sont agglutinées. Le 26, l'œil gauche est à peu près fermé. Le 28, l'animal est très larmoyant, son poil est rêche.

Le 29, on sent un petit ganglion cervical à gauche. Le 30, le chat a toujours de l'œdème des paupières ; les yeux larmoyants sont presque fermés ; la joue droite est très œdématisée, mais l'animal a toujours bon appétit.

Le 1^{er} mai, le chat a maigri ; il ne pèse plus que 3 k. 750 ; il a de petits ganglions cervicaux à droite et à gauche. Le 2, il saute difficilement dans sa cage ; le 3, il ne mange presque pas.

Le 5, l'animal est immobile, il sommeille, saute mal, il a du fléchissement du train postérieur. On sent de petits ganglions inguinaux.

Le 7, on observe une forte leucocytose ; la face est toujours œdématisée ; l'animal ne pèse plus que 3 k. 350. Le 8, il a encore maigri : 3 k. 200, il n'a pas d'appétit. Les trypanosomes, nombreux, tendent à s'agglutiner. Le chat est en hypothermie : 37°9, alors qu'ordinairement sa température dépassait 39°.

Le 9 mai, on trouve l'animal mort : il pèse 3 k. 150.

Autopsie. — Tous les organes sont entourés de graisse. Les poumons sont congestionnés. Il n'y a pas de liquide péricardique. Le foie est décoloré. La rate (15 gr.) est violet foncé. L'estomac est vide. La surface corticale des reins est décolorée. La vessie est pleine.

Evolution : 29 jours. (Voir graphique de l'expérience XI, p. 40).

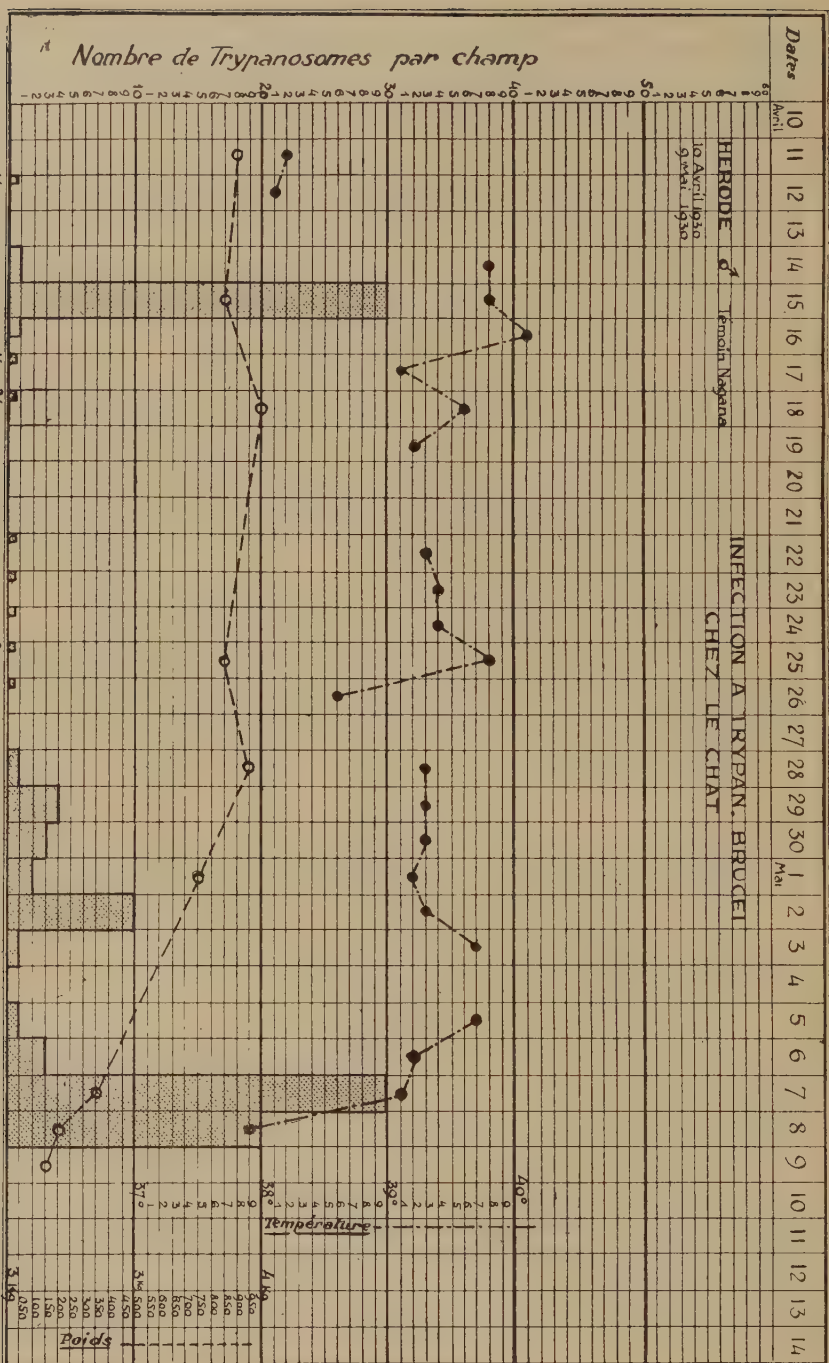
EXPÉRIENCE XII

Pompée. — Le 22 septembre 1930, poids 3 k. 080. L'animal reçoit 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine.

Le lendemain, on voit 1 trypanosome sur 50 champs dans le sang périphérique ; jusqu'au 1^{er} octobre, chaque examen du sang en révèle la présence, parfois jusqu'à 30 par champ.

Le 29, on sent de petits ganglions cervicaux qui semblent douloureux et un ganglion inguinal très petit. Le 1^{er} octobre, les hématies sont agglutinées. Les 2 et 3, les trypanosomes disparaissent ; l'animal pèse 3 k. 050, les yeux sont larmoyants, les paupières œdématisées. Les ganglions cervicaux grossissent.

A partir du 4 octobre, on voit des trypanosomes à chaque examen du sang, ils sont parfois nombreux. Le 4 octobre, la joue droite est œdématisée. Le 6, l'œdème a gagné toute la tête, et les ganglions inguinaux sont plus gros. Le 7, l'œdème a beaucoup diminué et le 13, il a complètement disparu.



Graphique de l'expérience XI. — Hérode.

Le 15, le chat ne pèse plus que 2 k. 870, les ganglions inguinaux sont gros et douloureux.

Le 16, l'animal a de nouveau de l'œdème de la tête et de la faiblesse du train postérieur au saut. Le 17 octobre, la tête est énorme, les yeux larmoyants.

Le 18, l'œdème persiste, les ganglions sont très gros et les yeux presque fermés.

Le 20, la tête est énorme, les yeux fermés, il a de la conjonctivite purulente aiguë. L'animal n'a rien mangé depuis l'avant-veille. Il a de la faiblesse du train postérieur, surtout à gauche. Il devient méchant, essaie de mordre. Les hématies sont agglutinées.

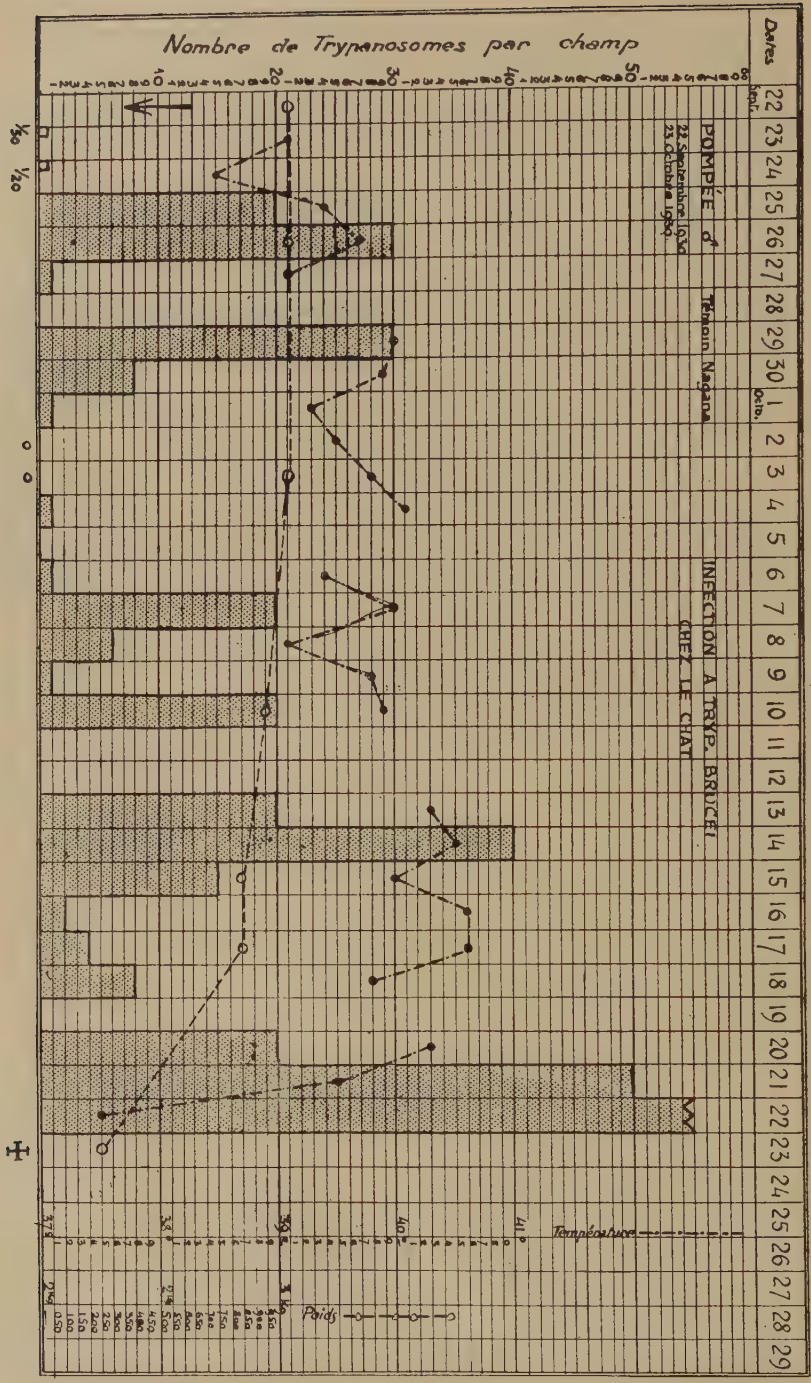
Le 21, le chat a mangé sa viande, mais n'a pas touché à son lait. Il semble mieux que la veille, et marche plus facilement.

Le 22, l'animal est en hypothermie 37°5, alors que sa température a toujours dépassé 39° (sauf le 24 décembre). Il n'a pas mangé; les yeux sont collés par une sécrétion purulente. La tête est très enflée. On note une grande faiblesse du train postérieur et de l'hémiplégie postérieure gauche. Les réflexes sont conservés. On observe du tremblement de la queue.

Ce même jour, les trypanosomes extrêmement nombreux sont peu mobiles et tendent à s'agglutiner.

Le 23, on trouve le chat mort, il ne pèse plus que 2 k. 250.

Evolution : 31 jours. (Voir graphique de l'expérience XII, p. 42).



Graphique de l'expérience XII. — Pompee.

CHATS TÉMOINS NAGANA

NOMS	POIDS au début de l'expérience	DATE de l'infection	DATE apparition des Trypanos.	DATE de la mort	POIDS à la mort	TEMPS de survie
DALILA	0 k. 850	2 août 1928	4 août 1928	4 oct. 1928		63 jours
FUMÉE	1 k. 150	30 oct. »	2 nov. »	26 nov. »	0 k. 850	27 jours
MIETTE	1 k. 375	30 » »	2 » »	28 » »	1 k. 250	29 jours
SIEGFRIED ...	1 k. 775	11 janv. 1929	14 janv. 1929	21 fév. 1929	1 k. 350	41 »
TRISTAN	1 k. 775	11 » »	16 » »	26 » »	1 k. 475	46 »
MOUNE	2 k. 050	22 févr. »	25 fév. »	15 mars »	1 k. 540	21 »
PYRRHUS	1 k. 550	2 avr. »	3 avr. »	7 juin »	1 k. 250	66 »
PYLADE	1 k. 600	8 mai »	10 mai »	13-14 août »	1 k. 360	97-98 »
BLANCHETTE	1 k. 820	23 août »	24 août »	27 sept. »	1 k. 250	35 jours
MISTY	4 k. 300	3 fév. 1930	4 fév. 1930	21 fév. 1930	3 k. 880	18 »
HERODE	3 k. 900	10 avril »	12 avril »	9 mai »	3 k. 150	29 »
POMPÉE	3 k. 080	22 sept. »	23 sept. »	23 oct. »	2 k. 250	31 »

Ce tableau résume les expériences détaillées dans les pages qui précèdent



Conclusions du chapitre II.

1) *Température.* — Le Nagana expérimental du chat est caractérisé par l'élévation de la température. L'hyperthermie dépasse rarement 2 à 2°5 au-dessus de la normale. La température atteint 40°8. Une température élevée coïncide habituellement avec la présence de nombreux trypanosomes dans le sang, mais ceci n'est pas absolument nécessaire ; on peut en effet observer une forte température (voir graphique 7), alors que l'examen du sang est négatif ou ne permet de compter que de très rares trypanosomes. Dans les deux ou trois jours qui précèdent la mort, on assiste à une chute brusque de la température. Cette chute peut atteindre 3° en 24 heures ; c'est la phase d'intoxication pré-mortelle ; elle ne coïncide pas forcément avec une période de lyse des parasites.

2) *Poids.* — Tous les animaux atteints de Nagana expérimental perdent du poids, et cela dans des proportions variables. Il faut se rappeler que ces animaux montrent de l'inappétence seulement dans la dernière semaine de la maladie. Au début de l'infection, quelques-uns peuvent même grossir ; ceci peut s'observer, en particulier, chez les jeunes animaux. Mais, la plupart du temps, la croissance générale est suspendue. Chez les animaux adultes, on observera, selon la durée de l'évolution de la maladie, tantôt une perte continue de substance, tantôt l'arrêt du développement. Vers la fin de la maladie, tous les animaux maigrissent. La perte de poids n'est pas en rapport direct avec la durée de la maladie. Souvent, dans les maladies dont l'évolution est précipitée, la période de cachexie peut apparaître très rapidement. Au moment de la mort, elle est alors extrêmement prononcée. Les animaux peuvent perdre 1 kg. en l'espace de 15 jours (voir exp. VI).

3) *Evolution générale.* — La maladie s'accompagne, dans tous les cas, de *poussées sanguines* de parasites. Ces poussées ont des durées variables : 24 heures par exemple, dans certains cas ; six jours dans d'autres. Chaque poussée de parasites est suivie d'une période dite : *de crise*. La durée de ces dernières est extrêmement variable : 24 à 48 heures, quelquefois 9 à 10 jours. Enfin, l'importance des poussées sanguines est elle-même irrégulière. On a vu dans les graphiques qui accompagnent le détail des expériences (voir graphique 3), que certains animaux lorsqu'ils présentent des parasites dans leur sang, en ont toujours beaucoup. Dans ce cas, l'invasion sanguine est brusque, elle atteint tout de suite son maximum. Dans d'autres cas, et alors les poussées sont prolongées, l'invasion se fait progressivement. Par exemple, voir graphique 4 (Siegfried). On peut enfin assister à des infections pour ainsi dire continues. Alors les périodes de rémission, c'est-à-dire les périodes pendant lesquelles l'examen soigneux du sang ne présente pas de parasites, sont exceptionnelles et leur durée ne dépasse pas 48 heures (voyez par exemple, exp. XII). Ajoutons à ces remarques que le sang des animaux est infectant quand il contient des trypanosomes, mais qu'il l'est aussi, même quand l'observation microscopique ne décèle pas de parasites. Cette observation est à retenir, nous verrons en effet, plus tard, que le sang des animaux pré-munis par le 309 n'est pas infectant, même dans les jours qui suivent une infection massive.

4) *Autres symptômes.* — Un des symptômes, sinon caractéristique, puisqu'il est observé dans d'autres Trypanosomiasés, mais toujours observé — sauf de très rares exceptions — c'est l'*œdème de la face*. Un second, dont l'acuité est très variable, est défini par diverses *lésions oculaires* : conjonctivite, accompagnée ou non d'opacité du cristallin, mais coïncidant toujours avec du jetage nasal. Nous insistons également sur l'*invasion ganglionnaire* qui est très rapide. Elle peut être observée dans les premiers jours qui suivent l'infection ; sur ce point, spécifions que les ganglions sous-maxillaires sont toujours les premiers atteints. Les ganglions inguinaux peuvent au contraire ne pas subir d'hypertrophie notable.

L'*anémie sanguine* est également toujours profonde. L'observation d'hématies nucléées est fréquente. Enfin, dans la dernière période de la maladie, le pouvoir de sédimentation globulaire est extrêmement accusé.

Les *symptômes nerveux* ne manquent pas. Les animaux meurent avec des convulsions, le plus souvent. Pendant la période d'état, les phénomènes nerveux, quand ils sont très accentués, se caractérisent par : de la faiblesse du train postérieur, quelquefois mais rarement, par de l'hémiplégie. On note aussi des symptômes de douleur au niveau des articulations et de l'*hyperesthésie musculaire*. Habituellement, les animaux meurent avant que les lésions nerveuses soient fixées, c'est-à-dire que l'on peut observer la disparition et le retour des altérations de la marche et du port. Les *réflexes rotuliens* ne sont jamais diminués, mais plutôt exagérés.

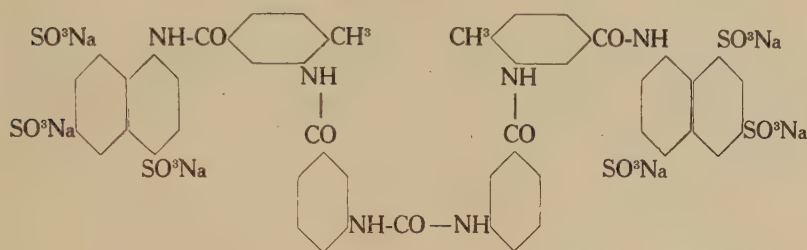
Bien entendu, vers la dernière période de la maladie, les animaux sont tristes, souvent somnolents, jamais agités. Ils sont nettement conscients de leur état, leur psychisme n'est pas très altéré, quoique diminué. Ainsi, alors qu'ils peuvent se tenir debout, ils refusent la marche, ils restent figés dans la position où on les place. Si on les oblige au déplacement, ils avancent lentement, contournent les obstacles, puis s'arrêtent, leur démarche est une démarche d'automate.

Au cours de l'exposé des expériences, nous avons indiqué les observations faites à la nécropsie.

CHAPITRE III.

ÉTUDE DE LA TOXICITÉ DU 205-BAYER 309-FOURNEAU POUR LA SOURIS ET LE CHAT.

La 205-Bayer—309-Fourneau, est un composé chimique bien défini : c'est l'urée du méta-amino-benzoyl-paraméthyl-métaamino-benzol-aminonaphtalène-trisulfonate de sodium 4-6-8.



Il se distingue des autres composés chimiques, en usage dans la thérapeutique des trypanosomiasés, par le fait qu'il ne renferme dans sa molécule aucun élément minéral.

Il a été étudié, au point de vue biologique, en 1920, par MAYER et ZEISS qui en ont vu les propriétés curatives et préventives. La formule en a été reconstituée par E. FOURNEAU et ses élèves, M. et M^{me} TRÉFOUEL, Jean VALLÉE, en 1924. (*Ann. Inst. Pasteur*, page 1, 1924).

L'importance d'un médicament chimique susceptible de guérir et surtout de prévenir les trypanosomiasés, est considérable. En effet, on peut dire que le sort de l'Afrique Equatoriale Française et celui du Congo Belge sont liés à la disparition de ces infections à Trypanosomes.

§ I. — TOXICITÉ DU 309 SUR LA SOURIS.

Les souris ont été injectées par *voie intraveineuse* (veine de la queue). Chacune d'elles a reçu la dose indiquée dans un centimètre cube pour 20 grammes.

Durée de l'observation	Dose injectée p. 20 gr. en grammes	Nombre de souris employées	Survies	Morts	Pourcentage de survie
6 jours .	0,01	204	151	53	74 %
	0,012	18	11	7	61 %
	0,014	38	13	25	34 %
	0,015	4	0	4	0 %
15 jours	0,01	12	11	1	91 %
30 jours	0,01	46	31	15	67 %

§ II. — TOXICITÉ DU 309 SUR LE CHAT.

1. — 0 gr. 75 par kg. **Juliette**, le 13 Août 1928.

A cette date, le chat pèse 1 k. 370 ; on lui injecte 0 gr. 75 de 309 par kilog., *sous la peau*. Il manifeste de la douleur au point d'injection, mais paraît remis le lendemain. Le 17 Août, l'animal est abattu, et tient difficilement sur ses pattes. Il y a une plaie au niveau de l'injection.

Le 23 Août, l'animal ne pèse plus que 1 k. 190.

La plaie persiste, aussi on le tue avec du chloroforme.

2. — 0 gr. 50 par kilog. — **Roméo**, le 7 Août 1928 : 1 k. 200.

Le chat est injecté à 11 h. 30 ; aussitôt après il miaule plaintivement. L'injection paraît douloureuse. L'animal cherche à frotter le point injecté contre le grillage. Il se couche, tremble, se relève, s'agite et continue à miauler. 10 minutes après l'injection, il paraît souffrir, tremble, miaule, puis se couche en rond ; ses poils sont hérissés. Le chat a de la polypnée, il boit un peu de lait. A 11 h. 49, il somnole. A 13 h. 30, il est remis. A 15 heures 30, il somnole et à 18 heures, paraît en très bon état.

Le lendemain, l'animal est normal. Il joue avec entrain, ronronne et mange de bon appétit.

Le 3 décembre 1930, l'animal est encore vivant et en bonne santé, bien qu'ayant été infecté plusieurs fois.

Le 1^{er} mars 1931, le chat est encore au laboratoire et n'a présenté, depuis le 7 août 1928, aucun symptôme pathologique.

3. — 0 gr. 25 par kilog. — **Iago**, le 31 Juillet 1928 : 1 k. 025.

Aussitôt après l'injection, l'animal miaule et paraît gêné par l'injection. Mais 3 heures après l'injection il mange avec appétit. Le lendemain, il est bien remis, mange avec appétit et joue avec entrain.

CHAPITRE IV.

ÉTUDE DE L'ACTION CURATIVE DU 309.

§ 1. — Sur les Trypanosomiasés expérimentales de la Souris.

Nous l'étudions de la façon suivante: Une souris dont le sang contient une infinité de trypanosomes (plus de 100 par champ du microscope, oculaire 1, objectif 7, Nached) est sacrifiée par strangulation. On ouvre le thorax, on ponctionne aseptiquement le sang du cœur. Ce sang est recueilli dans un volume d'eau salée à 9,2 p. 1000, tel que la dilution contienne 6 à 10 trypanosomes par champ du microscope. On injecte à chaque souris 1/4 de cc. de cette dilution par *voie intraveineuse*. Le lendemain, après un laps de temps variant entre 17 et 22 heures, suivant la température ambiante, le sang des souris infectées présente 3 à 8 trypanosomes par champ. On les traite alors par *voie intraveineuse* également. Le volume injecté est proportionnel au poids de la souris, il est de 1 cc. pour une souris de 20 gr. On a soin de garder comme témoin une souris infectée qui ne reçoit pas de 309.

L'examen du sang des souris traitées se fait en prélevant une goutte de sang à l'extrémité de la queue, tous les jours ou au moins tous les deux jours, pendant trente jours. Les résultats que nous avons obtenus sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

TRYPANOSOMA BRUCEI.

Dose injectée pour 20 gr. en grammes	Nombre d'animaux	Stérilisations le 30 ^e jour	Morts après rechute
0,000.02	3	0	3, les 8 ^e , 10 ^e et 11 ^e jours.
0,000.03	2	0	2, les 13 ^e et 14 ^e jours.
0,000.04	2	1	1, le 26 ^e jour.
0,000.05	30	22	8, les 13 ^e , 14 ^e (2 fois) 22 ^e , 23 ^e (2 fois), 27 ^e et 29 ^e j.
0,000.06	7	7	0.

La dose de 0,000.05 qui stérilise dans 73 % des cas peut donc être considérée comme la dose curative liminaire.

La dose de 0,000.06 est la dose de stérilisation voisine de 100 %.

TRYPANOSOMA EVANSI

Dose injectée pour 20 gr. en grammes	Nombre d'animaux	Stérilisations le 30 ^e jour	Morts après rechute
0,000.02	3	2	1, le 20 ^e jour.
0,000.03	8	6	2, le 23 ^e jour.
0,000.04	7	6	1, le 29 ^e jour.
0,000.05	6	5	1, le 18 ^e jour.
0,000.06	5	5	0.

TRYPANOSOMA EQUIPERDUM

Dose injectée pour 20 gr. en grammes	Nombre d'animaux	Stérilisations le 30 ^e jour	Morts après rechute
0,000.02	3	2	1, le 27 ^e jour.
0,000.03	3	3	0.
0,000.04	3	2	1, le 27 ^e jour.
0,000.05	2	2	0.
0,000.06	3	3	0.

§ 2. — Action curative du 309 sur le Nagana expérimental du Chat.

Le chat est infecté comme les témoins, au moyen d'1 cc. à 1 cc. 5 de sang nagané dilué par voie péritonéale.

L'injection curative est faite sous la peau, de 1 à 27 jours après l'infection.

Voici le détail des observations de 11 chats ayant reçu des doses curatives de 309 variant entre 0 gr. 0015 et 0 gr. 007 par kilogr.

EXPÉRIENCE XIII

Samson. — Le 2 août 1929, poids : 0 k. 765. L'animal reçoit, 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine. Le lendemain, il a de la diarrhée. Le 4, l'examen du sang révèle la présence de trypanosomes (1 sur 40 champs), l'animal pèse alors 0 k. 710 ; on lui injecte 0 gr. 0015 de 309 par kilogr. sous la peau. Les 6, 7, 8 et 9 août, il y a disparition des trypanosomes, l'animal a bon appétit. Le 10, les parasites réapparaissent (1 sur 100 champs); on observe de la somnolence. Le 11, on trouve encore des trypanosomes ; on note une disparition les 13 et 14, suivie de réapparition en plus grand nombre les 16, 17 et 18 (plusieurs trypanosomes par champ).

Alors, à part de courtes périodes de disparition des parasites, l'animal présente des trypanosomes et on observe en même temps une forte leucocytose. Le 28 septembre, le chat est mal ; poids : 1 k. 180. Le 1^{er} octobre, son état s'aggrave, il présente un très grand nombre de trypanosomes ; l'animal somnole, sa respiration est dyspnéique.

Le 3 octobre, on voit une infinité de trypanosomes dans le sang de l'animal ; il est très mal, refroidi, il reste couché, ne tient plus sur ses pattes. Le 4 octobre à 9 h. 30, l'animal est en crise : il se lève, marche et miaule, puis retombe sur le côté. Il râle, puis meurt à 10 h., 61 jours après l'injection de 309.

Autopsie. — On note de la congestion de l'intestin grêle avec régions légèrement hémorragiques. La rate pèse 4 gr. 55. Les autres organes sont normaux.

Conclusion. — La dose de 0 gr. 0015 n'a pas guéri définitivement, elle a fait disparaître les trypanosomes pendant 5 jours seulement. L'animal est mort en 63 jours.

EXPÉRIENCE XIV

Othello. — Le 7 août 1928, poids : 1 k. 140. Il reçoit 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine. Le 9 août, l'examen du sang révèle la présence de 2 à 3 trypanosomes par champ ; en outre, on voit de nombreux trypanosomes lysés. Le 10, les trypanosomes sont très nombreux ; les 11, 13 et 14, l'examen du sang est encore positif, le 14, on en voit 6 par champ. On injecte alors à l'animal 0 gr. 003 de 309 par kilogr., sous la peau.

Les parasites disparaissent, on n'en voit plus jusqu'au 23 mai 1929, date d'une nouvelle infection.

L'animal a un aspect de très bonne santé ; son poil est luisant, il est robuste, joueur ; il grossit et pèse 1 k. 590 le 11 septembre ; 1 k. 970 le 28 septembre.

Le 4 octobre, les examens du sang sont toujours négatifs, mais le chat est mal ; il est morne, crie plaintivement, sa respiration est dyspnéique. Le 5, il est toujours malade et refuse la nourriture ; le soir, cependant, il mange un peu. Le 6, il est sensiblement mieux, se tient assis, regarde ce qu'on fait et boit du lait. Le 8, l'animal est bien remis, il a bon appétit et joue. Il reprend le poids qu'il avait perdu ; le 24 novembre, il pèse 2 k. 750 et paraît en très bonne santé, il est très fort, vif et joueur. Il a de petits ganglions cervicaux normaux. Le 14 décembre, il a toujours bon aspect ; les masses ganglionnaires sont plus développées du côté

droit. L'animal grossit, son poids atteint 3 k. 650 le 6 février, puis il diminue jusqu'à 3 k. 130, le 23 mai, date à laquelle les trypanosomes n'ont pas reparu.

Le chat est ensuite infecté avec du surra.

Conclusion. — La dose de 0 gr. 003 par kilogr. a donc déterminé la guérison.

EXPÉRIENCE XV

Andromaque. — Le 28 mars 1929, poids : 1 k. 670. L'animal reçoit 1 cc. de dilution de sang nagané, dans le péritoine. Le 30, le sang du chat présente 40 à 50 trypanosomes par champ. Le 2 avril, on en voit 30 ; l'animal pèse alors 1 k. 570. On lui injecte 0 gr. 003 de 309 par kilogr., sous la peau. Le 3, les parasites ont disparu et on n'en trouve plus jusqu'au 6 mai. L'animal grossit et pèse 1 k. 880 le 2 mai. Le 6, l'examen du sang périphérique révèle la présence de 2 à 3 trypanosomes par champ ; ils sont assez longs et ont des mouvements lents ; le 7, les parasites ont à nouveau disparu, puis ils reviennent du 11 au 15, le 23, le 25, le 3 et le 4 juin. A la fin de mai, l'animal est atteint d'une infection intercurrente (coryza des chats), il maigrit : 1 k. 710 le 6 juin, mais il se remet au début du juin. Il reprend du poids : 1 k. 970 le 13 juin. Après une longue période de disparition des parasites, du 5 au 12 juin, les trypanosomes reparaissent le 13, puis disparaissent à nouveau. Le 15, l'animal a de l'œdème de la joue gauche et des paupières et un gros ganglion cervical à droite. Il fait de nouvelles crises avec trypanosomes, du 20 au 27 juin, du 2 au 7 juillet, les 11 et 12, du 22 au 27. L'œdème des paupières persiste, et les ganglions aussi. Le 16 juillet, l'animal a l'œil gauche tuméfié, mais le lendemain, la tuméfaction a disparu. On voit encore des trypanosomes les 31 juillet, 5, 7, 9 et 12 août ; à cette date, le sang en présente 3 à 4 par champ.

L'animal pèse 1 k. 775. On lui injecte alors 0 gr. 0056 de 309 par kilogr., sous la peau. Les 14 et 17, on ne voit plus de trypanosomes, mais le 20, l'examen du sang en montre 1 sur 3 champs, puis les parasites disparaissent. On note toujours quelquefois de l'œdème des paupières, du larmolement ; parfois l'animal éternue, mais on ne voit plus de trypanosomes.

L'animal prend du poids, il atteint 2 k. 530 le 16 janvier. Le 28 janvier, deux souris recevant sous la peau quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat ne contractent pas l'infection (observation 30 jours). Le 20 février, l'animal pèse 2 k. 610. Le 21, on ponctionne un de ses ganglions cervicaux, mais on ne voit pas de trypanosomes à l'examen direct. Le 24, les trypanosomes ayant disparu du sang périphérique, on lui injecte 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine.

Le 27, les trypanosomes n'ont pas apparu dans le sang périphérique ; on injecte quelques gouttes de sang sous la peau d'une souris ; elle

ne prend pas l'infection. D'autres souris sont infectées dans les mêmes conditions le 3 et le 7 mars et ne contractent pas non plus l'infection (observation, 30 jours). Le 7 mars, l'animal pèse 2 k. 760.

Le 17 mars, il pèse 2 k. 570 ; on le sacrifie, les différents organes sont broyés dans quelques centimètres cubes d'eau physiologique ; des souris neuves en reçoivent $\frac{1}{2}$ cc. sous la peau. On a injecté le sang du cœur, l'humeur aqueuse, la rate (6 gr.), le foie, le cerveau, le cervelet et la moelle. Aucune des souris n'a présenté de trypanosomes (observation : 30 jours). (3 souris ont été injectées avec chaque organe).

Conclusion. — La dose de 0 gr. 003 par kilog. n'a pas amené la guérison ; 0 gr. 0056, après rechute, a donné la guérison définitive.

EXPÉRIENCE XVI

Hermione. — Le 28 mars 1929, poids : 1 k. 530. L'animal reçoit 1 cc. de dilution de sang nagané, dans le péritoine. Le 30, l'examen du sang révèle la présence de 1 trypanosome par champ. Le 2 avril, le chat pèse 1 k. 390, les parasites sont très nombreux : 50 par champ. On lui injecte alors 0 gr. 003 de 309 par kilogr., sous la peau. Le lendemain, les trypanosomes ont disparu et on n'en voit plus jusqu'au 4 mai. L'animal prend du poids et atteint 2 k. le 2 mai.

Le 4, les trypanosomes reparaissent ; on en voit encore du 7 au 11, puis du 15 au 18 mai, parfois en très grand nombre. Puis il y a une nouvelle disparition jusqu'au 22 juillet. A la fin de mai, l'animal est atteint d'une infection intercurrente (coryza des chats), il maigrit jusqu'à 1 k. 530 le 6 juin, puis se remet et pèse 1 k. 740 le 12 juillet.

Le 18 juillet, l'animal a l'œil droit larmoyant. Le 22, il a à nouveau des trypanosomes dans le sang, de même les 25 et 27 juillet, et 7, 9, 12 août. On note également de l'œdème des paupières.

A cette date (12 août) l'animal pèse 1 k. 725. On lui injecte 0 gr. 0057 de 309 par kilogr. sous la peau.

Les trypanosomes disparaissent alors. L'animal grossit et pèse 2 k. 880 le 24 janvier 1930, il est en bon état. Le 3 février, une souris recevant sous la peau quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat ne contracte pas l'infection (observation 30 jours).

Le 10 avril, l'animal a un peu maigri : 2 k. 700. A partir de ce moment, il perd ses poils, la face interne des cuisses est dénudée (pelade).

Le 5 juin, le chat ne pèse plus que 2 k. 400 ; on le sacrifie. Une souris reçoit, sous la peau, de l'humeur aqueuse de l'œil droit, deux autres de l'humeur aqueuse de l'œil gauche, une du liquide péricardique, trois du sang du cœur, enfin les trois dernières reçoivent de la matière cérébrale souillée de sang.

On broie dans quelques cc. d'eau physiologique un ganglion cervical, la rate (4 gr.) et un morceau de foie ; on injecte $\frac{1}{2}$ cc. sous la peau de trois souris pour chaque organe.

Aucune de ces souris n'a présenté de trypanosomes ; elles ont été observées 30 jours, sauf 8 d'entre elles qui sont mortes avant la fin de l'observation.

Conclusion. — La dose de 0 gr. 003 de 309 par kilog. n'a pas amené la guérison ; 0 gr. 0057 après rechute a amené la guérison définitive.

EXPÉRIENCE XVII

Oreste. — Le 8 mai 1929, poids : 1 k. 560. L'animal reçoit 1 cc. de sang nagané dilué dans le péritoine.

Le 11, les trypanosomes apparaissent dans le sang et on en voit à chaque examen jusqu'au 18 mai ; les hématies sont agglutinées. Le 21, les parasites disparaissent, puis reviennent le 22 et le 23.

A cette date, il y en a environ 10 à 12 par champ. L'animal pèse 1 k. 685. On lui injecte 0 gr. 005 de 309 par kilogr. Alors, les trypanosomes disparaissent.

A la fin de mai, l'animal est atteint d'une infection intercurrente (coryza des chats) ; il maigrit un peu : 1 k. 530 le 31 mai. Au début de juin, il se remet et reprend du poids : 2 k. 090 le 12 juillet, 2 k. 580 le 30 septembre, 3 k. 150 le 10 janvier 1930.

Le 14 janvier (236^e jour après l'injection de 309) les trypanosomes n'ayant pas reparu dans le sang, l'animal reçoit 1 cc. de sang dilué nagané dans le péritoine.

Le 17, les hématies sont agglutinées.

Le 25 janvier, les parasites n'ayant pas apparu dans le sang, on injecte sous la peau de deux souris quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat. Les deux souris prennent l'infection et meurent en 5 jours.

Le 1^{er} février, les trypanosomes n'ont toujours pas apparu dans le sang, l'animal ne pèse plus que 2 k. 850, il n'a pas mangé, reste couché dans le fond de sa cage. Il a du jetage du nez, mais pas trace de ganglions sous-maxillaires. Il vomit à 11 heures, puis à 11 h. 30. Il fait de la température : 41°2.

On fait une ponction de liquide céphalo-rachidien ; il est très limpide, contient de nombreux lymphocytes, mais on ne voit pas de trypanosomes. On en injecte à une souris, sous la peau ; elle meurt au bout de 27 jours sans avoir présenté de trypanosomes.

On injecte à une autre souris quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat ; elle ne prend pas l'infection (observation : 30 jours).

Le 3 février, on trouve le chat mort. Il pèse 2 k. 680.

Autopsie. — Les poumons sont décolorés par endroits, avec une tendance à la caséification ; les bases sont congestionnées.

Le sang du cœur est liquide, il n'y a pas de péricardite.

L'estomac est vide ; on observe une large surface hémorragique sur la muqueuse de la grande courbure s'étendant jusqu'au niveau de l'orifice pylorique. Les reins sont décolorés, la surface corticale est épaisse, la zone médullaire très faible.

La rate pèse 6 gr. 3.

On injecte à deux souris du sang du cœur sous la peau, l'une meurt en 14 jours, sans avoir présenté de trypanosomes, l'autre ne prend pas non plus l'infection (observation : 30 jours).

Deux autres souris reçoivent 1 cc. de bouillie de rate sous la peau ; elles sont observées 30 jours et ne contractent pas l'infection.

Conclusion. — La dose de 0 gr. 005 par kilog. a amené la guérison définitive.

EXPÉRIENCE XVIII

Alforte. — (Voir le début au chapitre : Action préventive du 309 sur le Nagana du Chat).

Le chat, infecté le 27 août 1929, présente 10 à 12 trypanosomes par champ, le 2 septembre. Ce jour là, il pèse 2 k. 100 ; on lui injecte 0 gr. 005 de 309 par kilogr. sous la peau.

Le lendemain, on voit encore 5 à 6 trypanosomes par champ, puis ils disparaissent définitivement.

L'animal est en bonne santé, il pèse 2 k. 730, le 24 janvier 1930. Le 16 mai, il ne pèse que 2 k. 450, mais est toujours en bon état.

Le 19 mai, les trypanosomes n'ayant pas reparu, on injecte au chat du sang dilué contenant du Trypanosome du Chameau.

Conclusion. — La dose de 0 gr. 005 par kilogr. a donc assuré la guérison.

EXPÉRIENCE XIX

Poussière. — (Voir le début au chapitre : Action préventive du 309 vis-à-vis du Nagana du Chat).

Le chat est infecté le 23 mai 1929, il pèse alors 3 k. 570. Le 27, les trypanosomes apparaissent dans le sang, puis disparaissent ; on en voit encore le 30, toujours en petit nombre (1 sur 10 champs), puis on note une nouvelle disparition. A ce moment, l'animal est atteint du coryza des chats.

Il fait des crises avec trypanosomes du 5 au 8 juin, du 15 au 20, du 24 juin au 4 juillet, du 8 au 13 juillet, le 25 juillet et le 7 août. Le 10 juillet, l'animal vomit et étérnue; le 18, il a du jetage. Il a maigri: 2 k. 900 le 12 août.

Ce jour-là, on lui injecte 0 gr. 005 de 309 par kilogr. sous la peau; à partir de cette date, on ne voit plus de trypanosomes dans le sang.

L'animal est en très bonne santé et pèse 4 k. 800 le 24 janvier 1930; 4 k. 900 le 20 février.

Le 3 février, deux souris recevant sous la peau quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat ne prennent pas l'infection (observation: 30 jours).

Le 25 février, les trypanosomes n'ayant pas reparu, on fait une nouvelle infection qui est d'ailleurs négative.

Conclusion. — [0 gr. 005 par kilogr. a donc amené la guérison. Cet animal est encore vivant le 1^{er} Mars 1931, il pèse : 4 k. 300.

EXPÉRIENCE XX

Iseult. — (Voir le début au chapitre : Action préventive du 309 sur le Nagana du Chat).

Le chat est infecté le 21 octobre 1929. Les trypanosomes apparaissent dans le sang le 25 novembre, soit 34 jours après l'infection. Ce jour-là, l'animal a peu d'appétit.

Il fait plusieurs crises avec trypanosomes, du 26 au 30 novembre, du 5 au 9 décembre, du 12 au 18, du 21 au 26 décembre.

Le 17 décembre 1929, deux souris recevant sous la peau quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat prennent l'infection et meurent en 6 jours. Le 26 décembre, une souris infectée dans les mêmes conditions, prend l'infection et on la trouve morte le 7^e jour. Le 9 décembre, on note la présence de petits ganglions cervicaux. Le 10, l'animal a la joue droite enflée et l'œil droit presque fermé; les yeux sont en partie recouverts par la membrane interne, ils sont larmoyants, le chat a peu d'appétit.

Le 11, on sent des ganglions inguinaux; le 12, l'animal est triste, mais le 13, il mange de bon appétit. Le 20, il tousse. Le 26 décembre, l'animal pèse 2 k. 650. On lui injecte 0 gr. 0056 de 309 par kilogr. sous la peau. A partir de ce jour, le sang ne présente plus de trypanosomes. L'animal prend du poids : 2 k. 890 le 24 janvier 1930.

Le 3 février, on passe son sang sous la peau de deux souris; elles ne prennent pas l'infection (observation 30 jours).

Le chat continue à prendre du poids : 3 k. le 10 avril. Le 14 avril, l'animal est sacrifié.

On injecte du sang du cœur, sous la peau de 3 souris ; de l'humeur aqueuse à deux souris. Les différents organes sont broyés dans quelques cc. d'eau physiologique ; on en injecte 1 cc. sous la peau de souris : 3 pour le cerveau, 2 pour le foie, 3 pour la rate (7 gr.) et 3 pour un ganglion cervical.

Aucune de ces souris n'a contracté l'infection (observation 30 jours)

Conclusion. — L'animal a été guéri avec 0 gr. 0056 de 309 par kilog.

EXPÉRIENCE XXI

Domino. — (Voir le début au chapitre : Action préventive du 309 sur le Nagana du Chat).

Le chat est infecté le 21 octobre 1929 et les trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique le 13 novembre. L'animal fait plusieurs crises avec trypanosomes, le 15, du 18 au 21, du 25 au 30 novembre, du 7 au 12 décembre. Il a de petits ganglions cervicaux, les yeux larmoyants et de l'œdème des paupières. Le 10 décembre, il a la joue gauche enflée.

Du 13 au 20 décembre, on n'observe pas de parasites, mais l'animal a toujours de l'œdème des paupières et les yeux larmoyants. Cependant, il prend du poids et atteint 4 k. le 20 décembre. Du 21 au 26, l'animal fait une nouvelle rechute, ses joues sont enflées. Les parasites disparaissent les 27 et 28 pour revenir en très grand nombre le 30. Le chat maigrit, le 28 il ne pèse plus que 3 k. 400. Le 31, son sang contient encore des trypanosomes et il n'a pas d'appétit. Le 2 Janvier, l'animal ne pèse plus que 2 k. 800, son sang est riche en parasites ; il est infectant pour deux souris qui meurent l'une le 4^e, l'autre le 7^e jour.

On injecte alors au chat 0 gr. 0053 de 309 par kilogr. sous la peau : 1 heure et 2 heures après l'injection, le sang est encore riche en trypanosomes et reste infectant pour la souris. Mais le 3 janvier, lendemain de l'injection, les trypanosomes ont disparu et on n'en voit plus jusqu'au 14. L'animal reprend du poids : 3 k. 750, le 10 janvier.

Le 14 et le 15, les trypanosomes reparaissent dans le sang périphérique, mais en petit nombre, puis disparaissent.

Le 20, deux souris reçoivent, sous la peau, quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat ; elles ne présentent pas de trypanosomes. L'animal a bon appétit.

Le 23, il pèse 3 k. 650 au lieu de 3 k. 550 le 16. Mais le 27 janvier, il n'a pas d'appétit, le lendemain non plus ; il reste couché et semble triste.

Le 29, il a mangé ; ses yeux sont larmoyants et il a de l'œdème des paupières, mais il n'a pas de ganglions. Le 1^{er} février, le chat a maigri : 3 k. 350.

Le 3, à nouveau il n'a pas d'appétit et éternue. Le 7, le poids descend à 3 k. 170.

Le 10, les trypanosomes reparaissent dans le sang, 1 sur 50 champs. Deux souris recevant du sang sous la peau prennent l'infection et meurent en 7 jours. A partir de ce jour, l'animal a toujours de l'œdème des paupières, les yeux larmoyants et il ne mange pas. Il continue à maigrir : 2 k. 980, le 13 février.

Le 17, on voit à nouveau 1 trypanosome sur 20 champs, puis le 19, 1 sur 10.

Le 20, le chat ne pèse plus que 1 k. 500. Son sang est très riche en trypanosomes (50 par champ environ). Il est mal. A 14 heures, il est immobile, debout sur ses pattes. A 17 h. 30, il tourne autour de sa cage. Les yeux sont toujours larmoyants. L'animal n'a pas de cécité psychique, il contourne les obstacles. On observe de la photophobie, un peu de raideur des pattes. La pression sur les lombes est douloureuse.

Le 21, l'animal a une attitude catatonique, il ne voit plus les obstacles, il a du déséquilibre dans la marche. Il meurt à 13 h. 50 : 2 k. 400.

Autopsie. — Il n'y a pas de liquide péricardique. Dans le sang du cœur, on ne voit pas de trypanosomes mobiles, mais de nombreux cadavres en état de dégénérescence granuleuse. On injecte deux souris sous la peau, elles prennent l'infection et meurent, l'une en 10 jours, l'autre en 12 jours.

La rate pèse 10 gr. 50.

On ne voit pas de trypanosomes dans l'humeur aqueuse ; une souris en reçoit sous la peau, mais elle meurt le lendemain.

Conclusion. — La dose de 0 gr. 0053 par kilog. n'a pas amené la guérison ; l'animal a fait une rechute suivie de mort.

EXPÉRIENCE XXII

Priseur. — Le 11 décembre 1929, poids : 2 k. 550. L'animal reçoit 1 cc. 5 de sang dilué, dans le péritoine. A cette date, on sent déjà de petits ganglions cervicaux. Le lendemain 12 décembre, l'animal présente un trypanosome sur 2 champs et à partir de cette date, on en voit à chaque examen du sang, sauf le 16 et le 20 décembre ; les parasites sont parfois très nombreux.

Le 21 décembre 1929, le chat a les joues enflées et de l'œdème des paupières ; les yeux sont en partie recouverts par la membrane interne, l'œil gauche surtout. Le 23, les trypanosomes sont nombreux et ils commencent à s'agglutiner ; les hématies sont aussi agglutinées en gros amas. Le 31, les yeux sont à nouveau en partie recouverts par la membrane interne. Le 2 janvier, la joue droite est enflée, l'animal maigrit ; le 4, il ne pèse plus que 2 k. 070.

Le 6 janvier 1930, le chat a l'aspect sale, les yeux sont presque fermés.

Le 7, les trypanosomes sont extrêmement nombreux. L'animal est somnolent. Il a de la polypnée et de la conjonctivite. Quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat sont injectées sous la peau de 2 souris ; elles prennent l'infection le surlendemain et meurent le 5^e jour. On injecte alors au chat 0 gr. 01 de 309 en tout, soit 0 gr. 005 par kilogr.

On examine le sang de l'animal plusieurs fois dans la journée et chaque fois on trouve des trypanosomes en grand nombre. Ils sont transmissibles à la souris.

L'animal paraît mieux dans la soirée. Le lendemain 8 janvier il semble encore malade, ses yeux sont presque fermés. On découvre un ganglion inguinal. A 9 h. 45, l'observation microscopique du sang permet de compter 1 à 2 trypanosomes très mobiles pour 2 champs. A 16 h. 30 : 1 trypanosome sur 10 champs.

Le 9, les trypanosomes du chat ont disparu et on n'en reverra plus dans le sang. Il est mieux, a bon appétit, les yeux sont plus ouverts.

Le 10 janvier, l'animal a repris du poids : 2 k. 300, mais il a encore l'aspect malade.

Le 11, il est mieux, les yeux sont bien ouverts.

Le 14, il pèse 2 k. 480, ses hématies sont agglutinées.

Le 17, les yeux sont à nouveau presque fermés ; le 18, on observe toujours de l'œdème des paupières. Le 20, l'animal ne pèse plus que 2 k. 160. Il a une conjonctivite intense, l'œil droit est fermé. On sent à droite une grosse masse ganglionnaire. A cette date, quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat, sont injectées à deux souris : bien que ne révélant pas de trypanosomes à l'examen direct, ce sang est infectant et les souris meurent avec des trypanosomes, l'une en 7 jours, l'autre en 8.

Jusqu'au 24, l'animal présente toujours les symptômes énoncés précédemment.

Le 23, on ponctionne les ganglions cervicaux et on injecte à deux souris le produit de chaque ponction ; à l'examen direct, on ne voit pas de trypanosomes. Une des 2 souris injectées avec le ganglion droit,

et une des deux injectées avec le ganglion gauche prennent l'infection et meurent ; les trypanosomes sont transmissibles à une autre souris par passage du sang.

A partir du 24 et pendant quelques jours, l'animal est mieux, il mange avec appétit ; il conserve cependant un peu d'œdème des paupières.

Le 30, l'œil gauche est à moitié fermé, on note de l'opacité de la cornée.

Le 31, deux souris reçoivent quelques gouttes de sang de l'oreille du chat ; elles ne prennent pas l'infection. Le 1^{er} février, le chat pèse 2 k. 500.

Le 3, bien que son sang périphérique n'ait jamais présenté de trypanosomes depuis le 9 janvier, on lui injecte 0 gr. 007 de 309 par kilogr. Mais le 10, le chat est trouvé mort ; poids : 2 k. 100.

Autopsie. — La rate pèse 6 gr. ; on la broie dans quelques centimètres cubes d'eau salée et on injecte sous la peau de deux souris, elles meurent l'une le 7^e jour, l'autre le 10^e, sans avoir présenté de trypanosomes.

Le sang du cœur est liquide ; à l'examen direct, on ne voit pas de trypanosomes ; on en injecte quelques gouttes sous la peau d'une souris ; la souris meurt le 8^e jour sans avoir présenté de trypanosomes. Il n'y a pas de liquide péricardique. Les poumons sont congestionnés.

Dans le liquide céphalo-rachidien, souillé de sang, on ne voit pas de trypanosomes ; on en injecte quelques gouttes à une souris ; elle ne prend pas l'infection.

On broie un ganglion sous-maxillaire dans quelques cc. d'eau physiologique ; à l'examen direct, on ne voit pas de trypanosomes ; on injecte un peu de cette bouillie sous la peau d'une souris, elle ne prend pas l'infection. L'estomac est vide.

Conclusion. — 0 gr. 005 par kilog. ont fait disparaître les trypanosomes du sang, mais le sang et les ganglions sont restés infectants pour la souris.

La dose de 0 gr. 007 p. k. a stérilisé l'organisme, mais n'a pas empêché la mort de l'animal.

EXPÉRIENCE XXIII

Grisette. — Le 15 janvier 1930, poids 1 k. 900. L'animal reçoit 1 cc. 5 de sang nagané dilué, dans le péritoine. On note la présence de petits ganglions cervicaux. Le 17, les trypanosomes apparaissent dans le sang (2 à 3 par champ), les hématies sont agglutinées. Le 18, les parasites sont plus nombreux (30 par champ). Le 20, ils disparaissent, puis sont rares le 21 et le 22. Il y a une nouvelle disparition les 23 et le 24 ; le 24, le chat pèse 2 k. 130.

Le 25, on voit 3 trypanosomes sur 7 champs. Le 27, il y a 8 à 10 trypanosomes par champ. A 9 h. 35, deux souris reçoivent, sous la peau, quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat ; elles prennent l'infection et meurent en 4 jours.

L'animal pèse 1 k. 970, on lui injecte sous la peau *0 gr. 006 de 309* par kilogr. à 9 h. 40.

A différentes heures, on injecte du sang du chat à des souris, sous la peau. 11 h. 15, après l'injection de 309, on voit encore des trypanosomes dans le sang du chat. Mais après 14 h. 10, ils ont disparu. Deux heures après l'injection de 309, les trypanosomes sont infectants pour la souris, mais après 4 h. 40, ils ne le sont plus.

Quant au chat, à partir du 28 janvier, les trypanosomes disparaissent définitivement de son sang. Le 29, il a une grosse masse ganglionnaire cervicale à gauche ; on fait une ponction et on injecte deux souris sous la peau ; aucune de ces souris n'a pris l'infection ; l'une est morte le 24^e jour, l'autre est restée indemne (observation : 30 jours).

Le 3 février, l'animal a repris du poids : 2 k. 140, il est très gai et joueur ; on observe une forte leucocytose. Deux souris recevant sous la peau quelques gouttes de sang ne prennent pas l'infection ; l'une meurt le 14^e jour, l'autre est observée trente jours.

Le 4, les ganglions cervicaux sont moins gros ; on ponctionne le ganglion gauche et on injecte sous la peau d'une souris qui ne prend pas l'infection.

Le 7, le chat tousse. Le 8, on ponctionne les deux ganglions cervicaux et on injecte sous la peau de deux souris ; elles ne contractent pas l'infection.

Le 13, on passe le sang du chat sous la peau d'une souris qui reste indemne.

Alors, les ganglions diminuent et l'animal prend du poids : 2 k. 340 le 14 février, 2 k 410 le 28. Ce jour-là, il a les yeux larmoyants et un peu de température, 39°1. On passe son sang sous la peau d'une souris ; elle ne prend pas l'infection, pas plus que des souris injectées dans les mêmes conditions les 10 et 18 mars (observation: 30 jours).

Le 10 mars, les ganglions à droite et à gauche sont indurés et plus gros. L'animal ne pèse plus que 2 k. 270, puis reprend du poids. Le 17, les yeux sont larmoyants. Le 18, on fait une ponction du ganglion cervical gauche et on injecte de la pulpe ganglionnaire sous la peau de deux souris qui ne contractent pas l'infection (observation : 30 jours).

Le 31 mars, l'animal pèse 2 k. 400, il a du jetage et toujours des ganglions hypertrophiés.

Le 12 avril, on ponctionne le ganglion cervical droit et on injecte sous la peau d'une souris qui reste indemne. Le 1^{er} mai, les ganglions sont gros. L'animal a les yeux larmoyants et du jetage. 3 souris reçoivent le produit d'une ponction du ganglion cervical gauche et 3 autres quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat ; elles ne contractent pas l'infection (observation : 30 jours).

L'animal continue à maigrir. Le 14 mai, il pèse 2 k. 250. On le sacrifie.

Autopsie. — On ne trouve aucun ganglion axillaire ou inguinal. Il n'y a pas de trypanosomes dans l'humeur aqueuse, ni dans le sang du cœur.

Les poumons sont décolorés. La rate pèse 7 gr., l'estomac est vide. La vessie est pleine.

Deux souris reçoivent sous la peau de l'humeur aqueuse, 3 du sang du cœur, 3 de la matière cérébrale.

On broie un morceau du foie et de la rate dans quelques cc. d'eau physiologique, et on injecte $\frac{1}{2}$ cc. sous la peau de 3 souris pour le foie et 3 pour la rate. Aucune de ces souris n'a contracté l'infection (observation, 30 jours), mais une des souris ayant reçu de la matière cérébrale, une du foie et une de la rate, sont mortes avant la fin de l'observation sans avoir présenté de trypanosomes.

Conclusion. — 0 gr. 006 par kilog. ont amené la guérison définitive.

Dans le tableau qui suit sont résumés nos résultats relatifs à l'action curative du 205 Bayer - 309 Fourneau, sur le Nagana expérimental du chat (voir page 64).

§ 3. — Conclusions du chapitre IV relatives à l'action curative.

En résumé : A. — La dose de 0,00006 de 205 Bayer-309 Fourneau, stérilise, dans 100 % des cas, les infections expérimentales à T. Brucei, T. Evansi et T. Equiperdum de la souris.

B. — Chez le chat inoculé expérimentalement par T. Brucei et, pour une septicémie sanguine relativement récente, compliquée, dans un grand nombre de cas de réactions ganglionnaires, les doses progressives de 205 Bayer — 309 Fourneau ont donné les résultats suivants :

1. — La dose de 0 gr. 0015 par kilogr. a blanchi pendant 5 jours un animal, mais a été suivie de rechute : (Samson).

2. — La dose de 0 gr. 003 par kilogr. a déterminé : 1^{er} cas, guérison définitive (Othello) ; 2^e cas, blanchiment de quelques jours et rechute (Andromaque) ; 3^e cas, disparition des parasites pendant 30 jours, puis rechute (Hermione).

3. — La dose de 0 gr. 005 par kilogr. a déterminé trois guérisons définitives (Oreste, Alforte, Poussière).

4. — La dose de 0,005 par kilogr., injectée 27 jours après le début de l'infection, chez un animal porteur de ganglions très virulents, stérilise le sang, mais non les ganglions (Priseur).

5. — La dose de 0 gr. 0056 par kilogr., a déterminé la guérison d'un animal qui avait fait une rechute après la dose de 0 gr. 003 (Andromaque).

6. — La dose de 0,0057 par kilogr. a déterminé la guérison chez un animal ayant fait une rechute tardive après injection de 0 gr. 003 : (Hermione).

7. — La dose de 0,006 par kilogr., a déterminé la guérison d'un animal infecté depuis 10 jours, et porteur de masses ganglionnaires (Grisette).

8. — La dose de 0,007, a stérilisé des ganglions infectés, mais l'injection, ayant été faite tardivement, n'a pas empêché la mort (Priseur).

On peut donc admettre que la dose de 0,006 injectée sous la peau chez un chat infecté expérimentalement par Trypanosoma Brucei, est une dose habituellement stérilisante.

ACTION CURATIVE DU 309 VIS-A-VIS DU NAGANA EXPÉRIMENTAL DU CHAT
(DOSES LIMINAIRES)

NOMS	POIDS début expérience	DATE de l'infection	DATE apparition des Tryp.	DATE injection de 309	Quantité injectée par kg.	RÉSULTATS
SAMSON	0 k. 765	2 août 1928	4 août 1928	4 août 1928	0,0015	Disparition des Trypanosomes. Rechute le 10 août, mort le 4 oct.
OTHELLO	1 k 140	7 août 1928	9 août 1928	14 août 1928	0,003	Disparition des Trypanosomes.
HERMIONE ..	1 k. 530	28 mars 1929	30 mars 1929	2 avril 1929 12 août 1929	0,003 0,0057	Disparition des Trypanosomes. Rechute 4 mai, disparition des Trypanosomes. Sacrifiée le 5 juin 1930. Organes non infectants pour la souris.
PRISEUR	2 k. 550	11 déc. 1929	12 déc. 1929	7 janv. 1930 3 fév. 1930	0,005 0,007	Disparition des Tryp. dans le sang, mais présence dans les ganglions; mort 10 février. Organes non infectants pour la souris.
GRISSETTE	1 k. 900	15 janv. 1930	17 janv. 1930	27 janv. 1930	0,006	Disparition des Tryp. Animal sacrifié le 14 mai. Organes non infectants pour la souris.
ISEULT	voir tab. préventif	21 oct. 1929	25 nov. 1929	26 déc. 1929	0,0056	Disparition des Tryp. Animal sacrifié le 10 avril. Organes non infectants pour la souris.
DOMINO	voir tab. préventif	21 oct. 1929	13 nov. 1929	2 janv. 1930	0,0053	Disparition des Tryp. Rechute 10 janvier. Mort 21 janvier 1930.
ALFORTE	voir tab. préventif	27 août 1929	2 sept. 1929	2 sept. 1929	0,005	Disparition des Trypanosomes. Encore vivante 30 mai 1930. A été infectée avec le Tryp. du chatteau de Syrie, le 19 mai 1930 et a pris l'infection.
POUSSIÈRE ..	voir tab. préventif	23 mai 1929	27 mai 1929	12 août 1929	0,005	Disparition des Tryp. Nouvelle infection négative de Tr. Brucei, le 25 février 1930. A été infecté le 11 juillet 1930 avec le T. du chatteau de Syrie et a pris l'infection.

CHAPITRE V.

ÉTUDE DE L'ACTION PRÉVENTIVE EXERCÉE PAR LE 205 BAYER — 309 FOURNEAU, SUR LES INFECTIONS EXPÉRIMENTALES A T. BRUCEI DE LA SOURIS ET DU CHAT

§ 1. — Aperçu sur la méthode de prévention chimique dans la lutte contre les Trypanosomiasés.

Avant d'aborder l'exposé de nos expériences, nous ne pensons pas inutile d'indiquer, en quelques lignes, l'importance de la méthode de prévention chimique dans la lutte contre une infection. L'importance de cette méthode et sa grande nouveauté ont été exposées par M. L. LAUNOY, dans un travail d'ensemble auquel nous nous référons (1).

Voici ce que dit cet auteur à ce sujet :

« Du point de vue thérapeutique, le seul qui nous intéresse »
» ici, la lutte contre les maladies résultant de l'inoculation par »
» les mouches du genre *Glossina*, à l'homme ou aux grands animaux »
» domestiques de trypanosomes virulents, s'est jusqu'ici presque »
» uniquement cantonnée à l'emploi de la méthode curative.

« Celle-ci compte parmi les principaux éléments de son efficacité »
» les composés arsenicaux, dont l'action trypanocide est actuelle- »
» ment bien démontrée. Sans entrer dans le détail de la thérapeu- »
» tique arsenicale des trypanosomiasés, il nous paraît néanmoins »
» intéressant de rappeler parmi les composés arsenicaux actifs : »
» le trypoxyl (anilarsinate de soude), la tryparsamide (sel sodique »
» de l'acide-N-phényl-glycine-amide-p-arsinique), auxquels nous join- »
» dons le sel de sodium de l'acide ortho-oxy-para-acétyl-amino- »
» phényl-arsinique (*Orsanine*), proche voisin de la tryparsamide.

« Chez l'homme et les animaux, ces composés ont une action »
» curative manifeste à la première période de la maladie et, au »
» moins pour les deux derniers, également à la seconde période.

« Mise à part une modification de la méthode curative par »
» le trypoxyl, méthode qui consiste à pratiquer pendant deux »
» semaines consécutives une injection d'anilarsinate de sodium »
» à raison de 1 centigramme $\frac{1}{2}$ à 2 centigr. par kilogramme et à

(1) *Bull. Sc. Pharmacol.*, février 1930, N° 2, p. 105.

» répéter ces injections tous les six mois (*méthode d'OUZILLEAU et LEFROU, Ann. Inst. Pasteur, 1923*) ou mieux encore, à pratiquer » non plus deux injections, mais six injections massives comme » ci-dessus, mais données en série à dix jours d'intervalle l'une » de l'autre (*méthode SCHWETZ, BLANCHARD et LAIGRET, Bull. Soc. Path. Exot., 1924*), on peut difficilement prétendre avoir, jusqu'à » ces dernières années, appliqué contre les trypanosomiasés humaines et animales, une technique de prophylaxie chimique, » à proprement parler. »

Mais que faut-il entendre par prophylaxie chimique? Voici la définition qu'en donne M. L. LAUNOY, dans la même publication que ci-dessus :

« Par prophylaxie chimique, il faut entendre l'emploi d'une méthode qui, introduisant dans l'organisme sain une quantité relativement faible d'un produit chimique défini, provoque chez cet organisme un état réfractaire tel, que cet organisme soit à l'abri, pendant de longs mois, contre une affection déterminée. Autrement dit, il faut exiger de la prophylaxie chimique les caractéristiques qui sont celles de l'immunisation biologique, par l'emploi de vaccins. Ces caractéristiques sont : injection de très petites quantités de produit actif, réactions organiques négligeables, immunisation certaine en milieu épidémique ou endémique, longue durée d'immunisation ».

Ainsi que M. LAUNOY le fait remarquer, les méthodes dites de « prévention » de la Maladie du Sommeil qui emploient comme agents préventifs des arsenicaux, ne constituent pas des procédés véritables de prophylaxie, telle que l'on considère celle-ci en bactériologie, dans les techniques de vaccination biologique par vaccins ou sérums.

Il semble que le 205 Bayer - 309 Fourneau, permette précisément de déterminer chez l'homme et les animaux un état particulier, qui les rend réfractaires à l'infection, obtenu par des infections naturelles ou des infections expérimentales, état qui, au moins dans ses conséquences favorables, se rapproche de celui que provoquerait l'injection d'un vaccin à la spécificité près toutefois.

Nous reprenons ci-dessous le mémoire de M. L. LAUNOY ; voici ce qu'il dit précisément à ce sujet :

« L'apport du 205 à la thérapeutique n'en constitue pas moins une véritable nouveauté par le fait suivant. Il résulte des observations de MM. MAYER et ZEISS que les animaux qui ont reçu une quantité de 205 en proportion convenable, sont longtemps réfractaires à l'infection expérimentale par des trypanosomes, pour lesquels ils sont particulièrement sensibles. L'état réfractaire peut durer plusieurs mois. Par ce caractère, l'action préventive du 205-309 se rapproche donc des phénomènes d'immunisation biologique. Les

recherches de laboratoire relatives à l'action préventive du 205-309 étaient, dès 1925, transportées sur le plan humain par M. VAN DEN BRANDEN. Ce dernier fit au Congo Belge, à la chefferie de Binza, des expériences d'injection de Bayer 205, dans un but prophylactique, aux indigènes de cette région. Il les étendait, en 1926, aux agglomérations de Mikunga et Masina. Dans les trois cas, les résultats furent très favorables. Les individus injectés restent pour le moins six mois en état réfractaire. VAN DEN BRANDEN conseille de ne répéter les injections que tous les dix-neuf mois.

Dans les colonies françaises, en septembre 1925, MM. LAIGRET, puis M. BOSSERT, M^{me} DE TRÉVISE et M. DYLEFF firent une expérience de prophylaxie avec le 309 dans la région de Bambari (Oubangui-Chari). A la suite de cette expérience, on observe que sept mois après, aucun des 267 individus injectés entre 0 gr. 02 et 0 gr. 04 par kilogramme par voie veineuse, qui purent être examinés, n'avait contracté la maladie du sommeil. Sur 313 témoins examinés à la même époque, 8 étaient trypanosomés. En 1927, M. BOSSERT (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 8 juin 1927, p. 460) écrivait « que le 309 Fourneau possède des propriétés très réelles d'immunisation vis-à-vis de la trypanosomiose humaine, que la durée de cette immunisation est assez longue pour justifier l'emploi de ce produit qui, dans certaines régions, donnera certainement d'excellents résultats ».

L'expérience de M. BOSSERT et M^{me} DE TRÉVISE, fut complétée et confirmée par l'Institut Pasteur de Brazzaville, dans la région du Congo en 1925. Il résulte que l'immunité procurée par une dose de 0 gr. 04 par kilogramme semblerait durer de quatorze à dix-huit mois. La dose de 0 gr. 02 serait efficace pendant au moins neuf mois. En 1928, M. LEDENTU (*Ann. Méd. et Pharm. Colon.* N° 2, 1928) n'hésite pas à écrire que « grâce au 309 on voit poindre le moment où les contaminations nouvelles se réduiront à un nombre infime ».

Les expériences humaines semblent donc déjà prouver, ainsi que je le disais ci-dessus, que l'ère de l'immunisation chimique est ouverte par le 205-309. Encore que les expériences humaines aient été précédées d'expériences sur les animaux, il est peut-être permis de croire que les études cliniques ont été un peu précipitées. L'importance du problème à résoudre justifiait cette impatience. Toutefois, certains échecs ressortent peut-être de cette précipitation. On conçoit combien il est important que, dans un problème de cette nature, la durée de protection inhérente aux doses différentes soit bien fixée. C'est seulement sur des recherches expérimentales soigneusement poursuivies que la méthode clinique de protection trouvera les bases nécessaires à son élaboration. La détermination directe sur l'homme des données primordiales, est, pour ainsi dire, impossible, en raison des difficultés inhérentes à ce genre de recherches, sur des individus difficiles à réunir et surtout à suivre ».

Précisément, pour nous conformer aux directives ci-dessus, nous nous sommes fixés pour but principal des recherches exposées dans ce chapitre, la détermination soigneuse des rapports qui existent *entre la durée de l'état réfractaire déterminé par le 205 et la quantité du produit injecté*. De telles expériences poursuivies sur le chat, d'une part, et d'autre part avec un virus : *Trypanosoma Brucei* du même groupe que *Trypanosoma Gambiense* et *Trypanosoma Rhodesiense*, sans prétendre apporter à la clinique des données absolues, nous paraissent néanmoins susceptibles d'éclairer le médecin colonial sur la valeur du 205-309 dans la prévention de la maladie du sommeil.

Nos premières recherches ont été tout d'abord effectuées sur des souris et nous ont permis de contrôler ce qui avait été dit avant nous, par les premiers auteurs qui ont travaillé le 205. Les secondes, auxquelles nous attachons surtout l'importance documentaire recherchée, ont été exécutées sur des chats, c'est-à-dire, sur des mammifères chez lesquels l'évolution de la trypanosomiase à *Trypanosoma Brucei* revêt un caractère très remarquable de constance et s'accompagne de syndromes, analogues à ceux qui caractérisent la maladie du sommeil chez l'homme.

§ 2. — Etude de l'action préventive sur les Trypanosomiasés expérimentales de la souris.

Le virus et le 309 sont injectés par voie veineuse ; la dilution de sang virulent est faite de la même façon que pour l'étude de l'action curative. Chaque souris reçoit une seule infection, à des dates plus ou moins éloignées de l'injection préventive. On infecte chaque fois une souris témoin n'ayant pas reçu de 309 ; cette souris meurt en 3 ou 4 jours. Pour chaque dose, on examine 10 souris.

Nous pouvons réunir les résultats de nos expériences dans les tableaux suivants :

TRYPANOSOMA BRUCEI

Dose (en gr.) par voie veineuse pour une souris de 20 gr.	Prévention minima en jours.	Prévention maxima en jours.
0,000.05	0	3
0,000.1	3	5
0,000.2	»	10
0,000.3	10	16
0,000.4	25	35
0,000.5	25	35
0,000.6	31	35
0,000.8	»	41
0,001	61	»
0,0015	61	»
0,002	82	»
0,0025	110	»
0,004	120	»
0,005	110	130

La courbe ci-contre indique d'une façon très nette que si, pour les petites doses, l'augmentation de la durée de l'état réfractaire avec la dose, se fait en quelque sorte selon une fonction linéaire, il n'en est plus ainsi quand on dépasse la dose de un milligramme. Il est vraisemblable que dans ce cas, les phénomènes d'élimination interviennent de façon variable et que sans doute, il s'établit un seuil de saturation qui conditionne à la fois le taux de 205-Bayer — 309-Fourneau déposé dans les organes ou circulant dans le sang et la durée de l'état réfractaire (Voir le *graphique*, page 70).

TRYPANOSOMA EVANSI

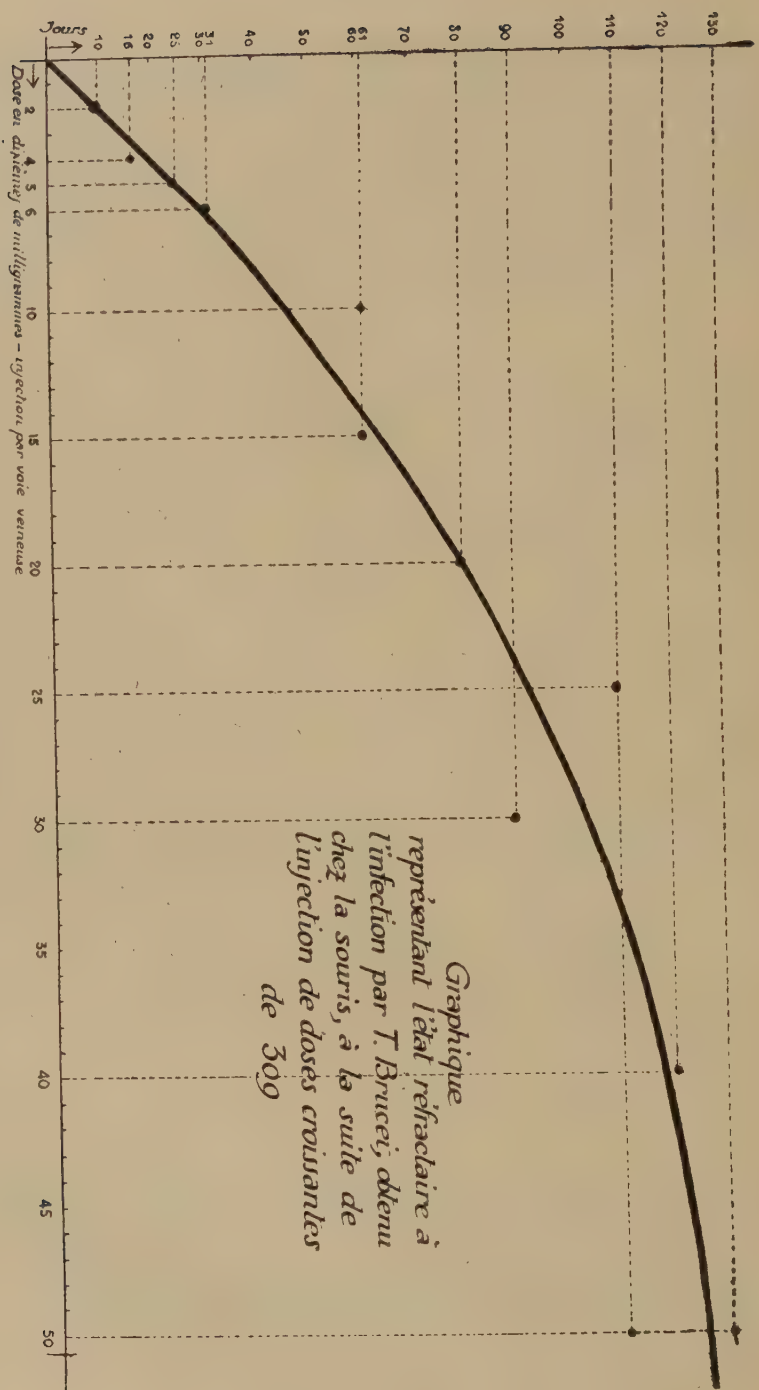
Dose (en gr.) par voie veineuse pour une souris de 20 gr.	Prévention minima en jours.	Prévention maxima en jours.
0,000.05	2	3
0,000.1	5	»
0,000.2	15	26
0,000.3	»	31
0,000.4	33	40
0,000.5	35	40
0,000.6	»	41

TRYPANOSOMA EQUIPERDUM

Dose (en gr.) par voie veineuse, pour une souris de 20 gr.	Prévention minima en jours.	Prévention maxima en jours.
0,000.05	1	4
0,000.1	8	10
0,000.2	15	25
0,000.3	20	25
0,000.4	33	40
0,000.5	33	»
0,000.6	40	»

§ 3. — Etude de l'action préventive du 309 sur le Nagana expérimental du Chat.

L'injection préventive est faite sous la peau. Les infections se font comme celles de chats témoins, au moyen de 1 cc. à 1cc. 5 de sang nagané dilué, par voie intra-péritonéale.



*Graphique
représentant l'état réfractaire à
l'infection par T. Brucei, obtenu
chez la souris, à la suite de
l'injection de doses croissantes
de 309*

Graphique représentant la durée de l'état réfractaire à l'infection par T. Brucei,
à la suite de l'injection de doses croissantes de 309, chez la Souris.

Les chats, dont nous détaillons ici l'observation, ont reçu respectivement des doses préventives de 309 variant de 0 gr. 0025 à 0 gr. 04 par kilogr. Un animal a reçu 0 gr. 25.

Voici le détail de ces expériences.

EXPÉRIENCE XXIV

Alforte. — Le 19 octobre 1928, poids : 1 k. 225. L'animal reçoit 0 gr. 0025 de 309 par kilogr., sous la peau.

Le 30 octobre, soit 11 jours après l'injection de 309, on lui injecte 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine. Le 5 novembre, le sang du chat présente des trypanosomes, puis les parasites disparaissent. On en voit encore le 12 novembre, le 19, le 21 (en grand nombre ce jour-là : 50 par champ), le 3 décembre, le 19, le 28 et le 29 ; entre ces dates, il y a de longues périodes de disparition des trypanosomes, puis à partir du 2 janvier, on n'en trouve plus dans le sang, l'animal s'est guéri spontanément. Continuant de noter les phases de l'infection, nous pouvons ajouter que : le 24 novembre, on a noté la présence de ganglions cervicaux, assez gros, à gauche. Le 12 décembre, ils forment un gros collier ganglionnaire. Le chat qui avait atteint 2 k. 190 le 19 décembre, perd du poids et, le 2 janvier, 1929, ne pèse plus que 1 k. 850. Il grossit ensuite et atteint 2 k. 560 le 23 mai. L'examen du sang ne révèle plus, depuis le 2 janvier 1930, de trypanosomes présents dans ce liquide.

A la fin de mai 1930, l'animal est atteint du coryza des chats, il se remet en juin et reprend du poids.

Comme les trypanosomes semblent avoir définitivement disparu, on fait une nouvelle infection le 27 août 1930 (31^e jour après l'injection de 309). Le 2 septembre, les trypanosomes apparaissent dans le sang.

(Voir la suite au chapitre : *Action curative du 309 vis-à-vis du Nagana du Chat*).

Conclusions. — 0 gr. 0025 ‰ n'ont pas protégé 11 jours, mais toutefois l'animal s'est guéri spontanément après une septémie de longue durée (60 jours). Une infection pratiquée 237 jours après la première disparition des trypanosomes, a été positive, ce qui indique bien que l'animal était réellement guéri.

EXPÉRIENCE XXV

Poussière. — Le 2 octobre 1928, poids : 1 k. 250. L'animal reçoit 0 gr. 005 de 309 par kilogr., sous la peau.

Le 12 octobre, soit 10 jours après l'injection de 309, l'animal reçoit 1 cc. de sang dilué nagané, dans le péritoine.

Le 27 octobre (25^e jour), une 2^e *injection* est également négative. A l'examen du sang, on note parfois une agglutination des hématies, mais l'animal est bien portant. Il n'a pas de ganglions, son poids augmente : 2 k. 425, le 24 novembre.

Le 29 novembre (58^e jour), on fait une *troisième infection* et le 30, l'examen du sang périphérique révèle la présence de 1 trypanosome sur 2 champs. Le 3 décembre, les parasites sont plus nombreux : 25 à 30 par champ, puis ils disparaissent. Le 12 décembre, on note la présence de ganglions cervicaux. Le 15, on voit 1 à 2 trypanosomes par champ, ensuite il y a une nouvelle disparition, puis une réapparition les 21 et 22.

Après cela, on ne voit plus de trypanosomes jusqu'à la 4^e infection le 23 mai ; l'animal s'est guéri spontanément. Il continue à prendre du poids jusqu'à 3 k. 850, puis maigrit un peu et ne pèse plus que 3 k. 750, le 23 mai.

A cette date (234^e jour après l'injection de 309), on fait une *quatrième infection*. Cette infection est positive.

(Voir la suite au chapitre : *Action curative du 309 vis-à-vis du Nagana du chat*).

Conclusion. — 0,005 par kilog. ont protégé 25 jours. Le 58^e jour l'infection a été positive, mais l'animal s'est guéri spontanément. Ainsi que nous l'avons déjà dit, cet animal est encore vivant au laboratoire, mars 1931.

EXPÉRIENCE XXVI

Virginie. — Le 23 août 1928, poids 1 k. 700. On lui injecte sous la peau 0 gr. 01 de 309 par kilogr.

Une première *infection* (1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine) le 1^{er} septembre (9^e jour après l'injection de 309) est négative. 3 autres *infections*, les 15 septembre (24^e jour), 3 octobre (42^e jour) et 12 octobre (51^e jour) sont également négatives.

L'animal est *infecté à nouveau* le 27 octobre (66^e jour) et le 6 novembre, l'examen du sang révèle la présence de trypanosomes. Le poids de l'animal a augmenté progressivement jusqu'à 2 k. 240. Les parasites disparaissent les 7 et 8 novembre, puis reparaissent le 9 ; à partir de ce jour, on trouve constamment des trypanosomes dans le sang, à part quelques périodes de disparition ; les parasites sont quelquefois en très grand nombre. Le 24 novembre, l'animal semble en bonne santé ; il est assez vif, joue et a bon appétit. On observe de petites masses ganglionnaires rétro-mastoïdiennes. Le 12 décembre, l'animal est triste, un peu hébété, paresseux, les réflexes persistent, un peu exagérés. Le 14, le chat a atteint son poids maximum : 2 k. 800. Il semble plus éveillé, a bon appétit. Les masses ganglionnaires persistent.

A partir de cette date, l'animal maigrit. Le 4 janvier, 2 souris recevant sous la peau quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat, prennent l'infection et meurent l'une en 7 jours, l'autre en 8 jours. Le 11 janvier, une souris infectée par voie intraveineuse meurt en 5 jours. Le sang est également infectant pour un autre chat : Tristan, mort en 46 jours. Le 7 janvier, il montre une hébétude assez marquée, à partir du 11, il est triste. Le 23 janvier, le chat a l'aspect plus hébété que d'habitude. Son arrière-train est immobile et affaissé, les ganglions sont plus volumineux. Les yeux sont un peu larmoyants, les paupières un peu œdématisées, la membrane interne de l'œil tend à devenir plus visible. Le 25, l'animal est toujours triste, il a peu d'appétit, ne fait plus sa toilette, ses poils sont poussiéreux et humides ; il ne bouge plus de l'endroit où on le pose. L'attention est conservée, les mouvements de la tête sont lents. L'examen du sang montre, outre des trypanosomes, des hématies agglutinées en gros amas ; on trouve aussi de nombreux hémato blastes et des hématies nucléées.

Le 4 février, l'animal ne pèse plus que 1 k. 930. Il a de la paralysie de la patte postérieure droite avec contraction des fléchisseurs qui lui rejette les doigts en arrière. Quand l'animal repose, c'est sur la partie externe métatarsienne. Il peut sauter et courir, mais en traînant la patte ; on constate de l'hémi paraplégie postérieure. Il crie plaintivement, il est mal en train, très maigre ; les articulations (hanche) sont douloureuses. Il a de la dyspnée.

Le 5 février, l'animal reste couché, ne marche plus ; il est dans le même état que la veille, a toujours de la dyspnée, ne mange plus du tout. Il a 80 à 100 trypanosomes par champ. Le 6, on trouve le chat mort, il pèse 1 k. 780.

Autopsie. — Le cœur est très gros. Le foie est gros, très congestionné (en état de dégénérescence graisseuse) ; il a un aspect cirrhotique. La vésicule biliaire est énorme. La rate est grosse : 17 gr. 8 ; à la surface, on voit des éléments cicatriciels. Le rein est normal, la partie médullaire congestionnée. On trouve des trypanosomes dans le sang du cœur (4 sur 100 champs) et dans le liquide céphalo-rachidien (1 sur 10 champs).

Il y a de la congestion des méninges et une petite hémorragie méningée au niveau des hémisphères cérébraux.

Conclusion. — 0,01 de 205 Bayer—309 Fourneau par kilog. a protégé pendant 51 jours.

EXPÉRIENCE XXVII

Desdémone. — Le 2 août 1928 ; poids : 0 k. 790. L'animal reçoit 0 gr. 013 de 309 par kilogr, sous la peau. Le lendemain, il a de la diarrhée. Le 4, soit 2 jours après, il reçoit 1 cc. de sang dilué nagané, dans le péritoine. Cette infection ne détermine pas l'apparition de trypanosomes dans le sang périphérique.

4 autres infections les 11 août (9^e jour), 18 août (16^e jour), 1^{er} septembre (30^e jour) et 15 septembre (45^e jour) sont également négatives. L'animal a bon appétit. Son poids augmente jusqu'à 1 k. 470 le 28 septembre ; on observe seulement un léger tremblement le 23 août.

On infecte à nouveau l'animal le 3 octobre (63^e jour). Mais il semble malade, reste blotti dans un coin, ne mange pas. Il maigrit (1 k. 125), le 5 il vomit, le 6 il semble plus mal, ne prend pas de nourriture. L'animal ne présente pas de trypanosomes. On le tue au chloroforme. Poids : 1 k. 075.

Autopsie. — Les poumons sont sains. On trouve trois *ascaris* dans l'estomac. Une portion de l'intestin grêle est très fortement congestionnée. La rate pèse 3 gr. 10. Le cerveau et le liquide céphalo-rachidien sontensemencés sur gélose : la culture est négative en 48, 72 heures.

2 souris reçoivent du liquide céphalo-rachidien et des fragments de cerveau, 2 autres reçoivent de la rate broyée. Aucune de ces souris n'a présenté de trypanosomes.

Conclusion. — Cet animal mort, semble-t-il, d'une infection intercurrente restée inconnue, ne permet pas de conclusion ferme. Toutefois, nous pouvons dire néanmoins que la dose de 0 gr. 013 de 309 Fourneau par kilogramme paraît avoir protégé pendant 63 jours.

EXPÉRIENCE XXVIII

Domina. — Le 8 février 1929 ; poids : 1 k. 750. L'animal reçoit 0 gr. 015 de 309 sous la peau.

Le 1^{er} mars, soit 21 jours après l'injection de 309, on l'infecte avec 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine. Cette infection ne détermine pas l'apparition de trypanosomes.

Deux autres infections le 25 mars (45^e jour) et le 1^{er} mai (82^e jour) sont également négatives. Le poids de l'animal augmente, il dépasse 2 k. 300.

À la fin du mois de mai, il est atteint de coryza des chats, aussi le 31 mai, il ne pèse plus que 2 k. 080. Le 3 juin (115^e jour), on fait une quatrième infection. Une seule fois, le 12 juin, on trouve des trypanosomes (1 sur 10 champs) dans le sang périphérique. L'animal reprend du poids. Jusqu'au 21 octobre, l'examen du sang ne révèle plus la présence de parasites.

Une 5^e infection, le 21 octobre (255^e jour), détermine l'apparition de trypanosomes le 23, en petit nombre d'ailleurs (1 sur 20 champs). Le 24, l'animal pèse 2 k. 340. Puis les parasites disparaissent et on en trouve seulement le 26 : 1 sur 5 champs. Depuis le 6, l'animal n'a pas d'appétit ; le 8, on observe de l'œdème des paupières. Le 10, les trypanosomes sont plus nombreux (10 par champ) et les 12 et 13, chaque champ en contient une infinité.

Le 12, l'animal a la joue droite très enflée et de petits *ganglions cervicaux*. Le 12, il ne pèse plus que 1 k. 700 au lieu de 2 k. 330 le 31 octobre. Le chat est mal. Il est couché et retombe si on le met sur ses pattes. La joue droite est toujours très enflée, les yeux sont larmoyants, les ganglions persistent. A 18 heures, il est très mal. Le 14, on le trouve mort (Poids : 1 k. 650).

Autopsie. — Tous les organes sont entourés de graisse. La rate pèse 7 gr. 70. Les poumons sont très congestionnés avec taches blanchâtres en relief ; il n'y a pas de condensation pulmonaire.

Dans le sang du cœur, on trouve des trypanosomes nombreux, mais immobiles. Il n'y a pas de trypanosomes, ni dans le liquide péri-cardique, ni dans le liquide de la chambre antérieure de l'œil, ni dans le liquide céphalo-rachidien.

Conclusion. — 0 gr. 015 de 309 ont protégé 82 jours. L'infection du 115^e jour a été positive, mais l'animal s'est guéri spontanément.

EXPÉRIENCE XXIX

Iseult. — Le 8 février 1929, poids : 2 k. 125. L'animal reçoit 0 gr. 015 de 309 par kilogr., sous la peau.

Le 19 mars, soit 39 jours après l'injection de 309, on lui injecte 1 cc. de sang dilué nagané, dans le péritoine. Cette infection ne donne pas lieu à l'apparition de trypanosomes dans le sang, mais les hématies sont agglutinées.

Le 23 mai (104^e jour), on fait une 3^e infection ; elle est également négative. Les ganglions persistent ; à la fin de mai, ils diminuent, puis disparaissent. A ce moment, l'animal tousse, il maigrit, il pèse 2 k. 160, le 20 juin.

Le 22 juin (134^e jour), on infecte le chat pour la 4^e fois. Le 29, l'examen du sang révèle la présence de 2 à 3 trypanosomes par champ, puis les parasites disparaissent. Ils reviennent, mais peu nombreux, les 6, 8 et 9 juillet, les 11, 12 et 13, le 22 et le 31. On note ensuite une longue période de disparition, jusqu'au 20 août.

A cette date, on voit 2 trypanosomes par champ, puis ils disparaissent : l'animal s'est guéri spontanément.

Il a grossi : 2 k. 650 le 15 octobre.

Le 21 octobre (255^e jour), on fait une 5^e infection ; les trypanosomes apparaissent dans le sang le 25 novembre.

(Voir la suite au chapitre: Action curative du 309 vis-à-vis du Nagana du chat).

Conclusion. — 0 gr. 015 de 309 par kilog. ont protégé 104 jours ; le 134^e jour l'infection a été positive, mais l'animal s'est guéri spontanément. Une nouvelle infection le 255^e jour a été positive.

EXPÉRIENCE XXX

Nez-gris. — Le 3 juillet 1929, poids : 1 k. 650. L'animal reçoit 0 gr. 015 de 309 par kilogr., sous la peau. Quelques jours après, l'animal a du jetage du nez et les yeux larmoyants.

Le 23 août, soit 51 jours après l'injection de 309, l'animal pèse 2 k. 300 ; on l'infecte avec 1 cc. de *dilution de sang nagané* (contenant 5 à 6 trypanosomes par champ). Cette infection est négative. Le 29 août, l'animal éternue plusieurs fois dans la journée.

Le 20 septembre (79^e jour), une 2^e infection est également négative. Le 30, l'animal a laissé une partie de sa pâtée de l'avant-veille, mais il prend du poids : 2 k. 710, le 15 octobre.

Le 21 octobre (110^e jour), on infecte l'animal pour la 3^e fois ; le 26, les trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique (1 sur 20 champs) ; le 28, on en trouve un par champ et on observe de l'opacité de la cornée. Le 9, il y a disparition des parasites, on en voit encore un petit nombre le 30 et le 31 et on sent à cette date de petits ganglions cervicaux. Le 4, il y a une nouvelle disparition, puis l'animal refait une crise du 5 au 8 ; les parasites sont très nombreux le 6 et le 8. Les ganglions cervicaux persistent. Les hématies sont agglutinées. Ensuite, les trypanosomes disparaissent jusqu'au 18, puis de nouveau jusqu'au 27. L'animal continue à grossir : 3 k. 240, le 26 novembre.

Puis le chat fait de nouvelles crises avec trypanosomes, peu nombreux en général : du 27 au 30 novembre, du 10 au 14 décembre, du 17 au 19, le 23 et le 24, le 27 et le 28, du 4 au 6 janv., les 8 et 9 janv. 1930.

L'animal a toujours des ganglions cervicaux, il n'a pas beaucoup d'appétit. On voit encore des trypanosomes, toujours en petit nombre, les 13 et 14 janvier, du 20 au 23, le 27 et le 28, puis à chaque examen à partir du 31.

Le 27 janvier, deux souris recevant sous la peau quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat, prennent l'infection et meurent le 7^e jour.

Le 4 février, l'animal a l'œil droit larmoyant, le 5, il n'a pas mangé. Le 7, il ne pèse plus que 2 k. 670, il n'a toujours pas d'appétit, il vomit ; il ne peut plus sauter jusqu'à sa cage. Les ganglions cervicaux persistent. Le 8, l'animal ne mange encore pas. Le 10, on le trouve mort, il pèse 2 k. 300.

Autopsie.

On ne voit pas de trypanosomes dans l'humeur aqueuse ; on en injecte quelques gouttes sous la peau d'une souris ; le 6^e et le 7^e jour (17, 18 février), la souris présente des trypanosomes nombreux, puis ils disparaissent, reviennent le 24 et le 25, disparaissent à nouveau, puis réapparaissent le 3 mars ; on en voit alors à chaque examen du sang

La souris A reçoit sous la peau, quelques gouttes d'*humeur aqueuse* du chat *Nez-Gris*, quelques heures après la mort de cet animal ; on infecte successivement B, C, D, E, F, G, H., sous la peau.

Evolution des infections		Désignat. des souris		Evolution des infections		Désignation des souris				
		A	B			B	C	D	E	F
Février 1930	10	0		Mars	16	0	Pas. B.			
	12	0			17	0	↓			
	14	0			18	1				
	15	0			19	✠	0	Pas. G.	Pas. G.	Pas. E.
	17	++			20		0			
	18	+++			21		0			
	19	0			22		0			
	20	0			23		+	↓	↓	
	21	0			24		++	0	0	
	22	0			25		✠	0	0	
	24	++			26			10	3	
	25	2			27			++	++	↓
	26	0			28			✠	+++	0
	27	0			29				✠	0
	28	0			30					5
Mars	1	0	Pas. A	Avril	1 ^{er}					✠
	2	0	↓							
	3	3								
	4	1	↓							
	5	3	0							
	6	2	0							
	7	50	0							
	8	2	0							
	10	2	1							
	11	+++	++							
	12	✠	0							
	14		0							

Voir expérience XXX (*Nez-Gris*).

de la souris qui meurt enfin le 12 mars. (Ces trypanosomes sont transmissibles par passage sous-cutané à une autre souris). (*Voir tableau: page 77*).

Il y a très peu de liquide péricardique.

La rate est grosse ; on la broie dans quelques cc. d'eau salée et on en injecte 1 cc. à une souris ; elle meurt le 11^e jour sans trypanosomes.

Conclusion. — 0 gr. 015 de 309 ont protégé 79 jours.

EXPÉRIENCE XXXI

Nez-blanc. — Le 3 juillet 1929, poids : 2 kilogr. L'animal reçoit 0 gr. 02 de 309 par kilogr. sous la peau.

Le 23 août, soit 51 jours après l'injection de 309, l'animal pèse 2 k. 650. On l'infecte avec 1 cc. 5 de dilution de sang nagané (contenant 5 à 6 trypanosomes par champ) dans le péritoine. Cette infection est négative. L'animal tousse et étérne parfois.

Le 20 septembre (79^e jour), une deuxième infection est également négative, l'animal grossit, il pèse 2 k. 930 le 15 octobre. Le 21 octobre (110^e jour), on fait une troisième infection qui ne donne pas lieu non plus à l'apparition de trypanosomes. Le 8 novembre, on note la présence de petits ganglions cervicaux.

Le 20 novembre (140^e jour), une 4^e infection est également négative. Le chat continue à prendre du poids. Le 6 décembre, il pèse 3 k. 670 ; le 10, il a les yeux larmoyants, les ganglions cervicaux persistent.

Le 12 décembre, deux souris reçoivent, sous la peau, quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat ; ces souris ne prennent pas l'infection (observation, 30 jours). Le 16, on fait à l'animal l'ablation du ganglion cervical droit, afin de voir si ce ganglion est infecté par les trypanosomes. Dans ce but, l'animal est anesthésié par 0 gr. 01 de morphine + 0 gr. 001 d'atropine par kilogr. On lui fait ensuite respirer du chloroforme. On enlève le ganglion cervical droit et on le broie avec 5 cc. d'eau physiologique ; à l'examen direct, on ne voit pas de trypanosomes. On injecte cette émulsion à 4 souris par la voie intrapéritonéale ; aucune de ces souris n'a présenté de trypanosomes. Le 17 décembre, lendemain de l'ablation du ganglion, l'animal est encore choqué. Il respire mal, ne mange pas ; on lui donne 30 cc. de lait à la pipette. Le 18, il est mieux, il mange un peu de viande. Le 19, il mange avec appétit et boit volontiers du lait. Il a maigri, au lieu de 3 k. 630, il ne pèse plus que 3 k. 400 le 20.

Le 23, la plaie est un peu rouverte, le 9 janvier, elle est complètement refermée, et l'animal est en bon état. Son poids reste à peu près stationnaire : 3 k. 400, le 10 janvier. Le 14, le chat a l'œil droit larmoyant, le 17 le larmoiement atteint les deux yeux.

Le 1^{er} février, l'animal pèse 3 k. 650.

Le 3 février (212^e jour), on fait une 5^e infection. Avant l'infection, deux souris reçoivent sous la peau quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat, ces souris ne prennent pas l'infection.

Le 10 février, alors que le sang du chat n'a pas encore présenté de trypanosomes, deux souris recevant quelques gouttes de sang de l'oreille, meurent le 17, après avoir présenté des trypanosomes.

Le 11, les trypanosomes apparaissent dans le sang du chat : 1 sur 50 champs.

Le 12 et le 13, on n'en voit plus ; à cette date, l'animal pèse 3 k. 450.

Le 14 et le 15, les trypanosomes réapparaissent (1 sur 10 le 14, 1 sur 5 le 15). L'animal a un petit ganglion cervical à gauche.

Le 17 février, le chat meurt à 8 h. 30 ; il pèse 3 k. 100.

Autopsie. — Le sang du cœur contient 2 à 3 trypanosomes par champ ; on en injecte quelques gouttes sous la peau de 2 souris ; elles prennent l'infection le 2^e jour et meurent, l'une le 4^e, l'autre le 5^e jour.

L'humeur aqueuse ne présente pas de trypanosomes à l'examen direct ; on en injecte quelques gouttes sous la peau d'une souris, elle ne prend pas l'infection (observation : 30 jours).

La rate pèse 5 grammes ; on la broie dans quelques cc. d'eau salée et on injecte 1 cc. de bouillie à une souris, sous la peau. Le 3^e jour, elle présente des trypanosomes, le lendemain les parasites ont disparu, mais ils réapparaissent le 5^e jour et la souris meurt le 6^e.

On injecte également à une souris de la bouillie de foie, elle meurt le 5^e jour après avoir contracté l'infection.

Une autre souris reçoit, sous la peau, de la bouillie du ganglion cervical droit ; elle prend l'infection le 4^e jour et meurt le 7^e.

Enfin, on injecte à une souris quelques gouttes de liquide céphalo-rachidien, souillé de sang ; elle prend l'infection le 2^e jour et meurt le 4^e.

Conclusion. — 0 gr. 02 de 309. ont protégé 140 jours.

EXPÉRIENCE XXXII

Domino. — Le 3 juillet 1929, poids : 2 k. 200. L'animal reçoit 0 gr. 02 de 309 par kilogr., sous la peau.

Le 20 septembre, soit 79 jours après l'injection de 309, on lui injecte 1 cc. de sang nagané dans le péritoine. Cette infection est négative. L'animal grossit ; il pèse 3 k. 190, le 15 octobre.

On fait une deuxième infection le 21 octobre (110^e jour) et les trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique le 13 novembre.

(Voir la suite au chapitre : Action curative du 309, vis-à-vis du Nagana du chat).

Conclusion. — 0 gr. 02 de 309 par kilog. ont protégé 79 jours.

Le chiffre indique le nombre des trypanosomes vus par champ au microscope (c)

[illegible]

objectif 7, Nachet). Les croix représentent un grand nombre de trypanosomes.

[illegible]

EXPÉRIENCE XXXIII

Elsa. — Le 11 décembre 1929, poids 2 k. 525. L'animal reçoit 0 gr. 03 de 309 par kilogr. sous la peau. Le 1^{er} février 1930, il pèse 3 k.

Le 3 février (64^e jour après l'injection de 309), on lui injecte 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine.

A ce moment, l'animal a de petits ganglions cervicaux. Cette infection est négative. Entre le 17 et le 20 février, le chat n'a pas d'appétit, ses hématies sont agglutinées, mais le 24, il est remis. Il a maigri : 2 k. 470, le 27 février.

On injecte des souris sous la peau avec quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat les 7, 10, 13, 17, 24 février et 3 mars ; aucune de ces souris ne contracte l'infection (observation : 30 jours).

Une *deuxième infection*, le 11 mars (90^e jour) est également négative, et des souris recevant du sang du chat les 13, 18 et 22 mars, restent indemnes.

Le 10 avril, l'animal pèse 2 k. 800. Ce jour-là — 121^e jour, on fait une *troisième infection*, elle ne donne pas lieu non plus à l'apparition de trypanosomes; des passages du sang sur souris, les 14, 23 et 30 avril, sont négatifs.

Le 16 mai, l'animal pèse 2 k. 650 ; on l'*infecte pour la 4^e fois* (157^e jour) et le 23, les trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique; le 24, on en voit 15 par champ, puis ils disparaissent. Le 27 mai, les hématies sont agglutinées.

Du 30 mai au 3 juin, l'animal fait une nouvelle crise avec trypanosomes ; le 3 juin, il pèse 2 k. 790. On voit également des trypanosomes dans le sang le 10 juin, les 19 et 20 juin, les 25, 26 et 27 juin, mais en petit nombre, puis on note une longue période de disparition jusqu'au 11 juillet. Le 1^{er} juillet, le chat a de gros ganglions cervicaux, sa tête est œdématiée, le 2, la joue gauche est enflée.

Les trypanosomes apparaissent à nouveau les 11 et 12 juillet, le 17, et du 26 juillet au 7 août. Le 11 juillet, la paupière droite est très rouge. Les jours suivants, les paupières sont gonflées, surtout la droite. Le 30 juillet, on note de l'œdème général de la face, qui est très diminué le 1^{er} août et disparu le 5, mais les paupières sont encore rouges.

Le 9 août, l'œdème de la face réapparaît, la membrane interne de l'œil est visible. Ce jour-là, le chat pèse 2 k. 900 et il n'a plus de trypanosomes dans le sang.

Le 11 août, on note un œdème volumineux de la face, qui diminue le 13. Les ganglions cervicaux sont très gros, surtout à droite.

Du 18 août, jusqu'au 2 septembre, date de la mort, on voit à chaque examen du sang des parasites souvent extrêmement nombreux.

Le 19 août, on observe un peu de faiblesse du train postérieur au saut.

Le 20, une souris recevant sous la peau quelques gouttes de sang du chat, contracte l'infection et meurt en 6 jours. A cette date, l'œdème persiste ; le lendemain, les yeux sont très larmoyants. Le chat a maigri : 2 k. 600. Le 25, l'œdème a diminué, les ganglions cervicaux sont toujours très gros, l'animal est somnolent.

Le 1^{er} septembre, on infecte une souris avec le sang du chat, elle prend l'infection et meurt en 3 jours. A cette date, la face est très enflée. Les yeux sont en partie recouverts par la membrane interne. Le poil tombe derrière les oreilles, les ganglions cervicaux sont énormes.

Le 2 septembre, le chat est mal, il reste allongé, somnolent, les trypanosomes sont très nombreux.

A 11 heures, on observe une crise avec mouvements convulsifs.

A 14 heures, l'animal est mort, il ne pèse plus que 2 k. 150.

Autopsie. — Les organes sont entourés de graisse.

Il n'y a pas de liquide péricardique. Le sang du cœur est clair (déjà sédimenté) ; on y voit des trypanosomes mobiles ; on en injecte quelques gouttes sous la peau de deux souris ; elles prennent l'infection et meurent en 6 jours.

On ne voit pas de trypanosomes dans l'humeur aqueuse, mais l'injection de quelques gouttes prélevées dans l'œil droit détermine, chez une souris, l'apparition de trypanosomes et la mort en 8 jours. La souris injectée avec l'humeur aqueuse de l'œil gauche est morte en 6 jours avec des trypanosomes.

Les poumons sont décolorés.

La rate est très grosse : 18 gr. L'estomac et la vessie sont vides. On ne voit pas de trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien.

Conclusion. — 0 gr. 03 de 309 par kilog. ont protégé 121 jours.

Dans le tableau ci-joint sont indiqués avec détail les passages sur souris du sang de cet animal, au cours de la période d'infections répétées. — Pages 80 et 81.

EXPÉRIENCE XXXIV

Brunchilde. — Le 11 décembre 1929, poids : 2 k. 850. L'animal reçoit 0 gr. 04 de 309 par kilogr., sous la peau.

Le 16 mai, il ne pèse que 3 k. 470, après avoir pesé jusqu'à 3 k. 750. A cette date (soit 157 jours après l'injection de 309), il reçoit 1 cc. de sang dilué nagané, dans le péritoine.

L'animal a déjà de petits ganglions cervicaux. Le lendemain de l'infection (16 mai), les trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique.

A partir de cette date, on en voit à chaque examen, sauf les 6 et 7 juin ; les trypanosomes sont généralement assez nombreux.

Le 19 mai, les hématies sont agglutinées. A ce jour, une souris recevant sous la peau quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat prend l'infection et meurt en 5 jours. Le 21, l'animal a l'aspect malade, le 22, il a peu d'appétit. Le 23, les trypanosomes sont nombreux et commencent à s'agglutiner. Le 24, l'animal a un peu d'œdème de la paupière droite. Le 27, il a toujours bon appétit.

A partir du 28, ses paupières sont œdématisées ; le 30, la joue droite est enflée.

Le 3 juin, l'animal pèse 3 k. 420. Il a la face enflée et toujours de l'œdème des paupières.

Le 6 juin, on note de l'opacité de la cornée.

Le 13 juin, la joue gauche est œdématisée. Le 14, elle est énorme, l'œil est à peu près fermé. Il y a toujours de l'opacité de la cornée et de la mydriase.

Le 17 juin, les ganglions cervicaux sont gros.

Le 18, le chat a l'aspect malade ; il n'a pas d'appétit, on observe toujours de l'œdème de la face.

Le 19, il mange de bon appétit, mais le 20, les trypanosomes sont extrêmement nombreux et le 21, on trouve l'animal mort : il pèse 2 k. 400.

Autopsie. — Tous les organes sont abondamment entourés de graisse (dégénérescence graisseuse). Les poumons sont congestionnés.

Le sang du cœur est très clair, on voit des trypanosomes immobiles ; on en injecte quelques gouttes sous la peau de 2 souris, aucune de ces souris n'a présenté de trypanosomes ; l'une est morte le 31^e jour, l'autre a été observée 34 jours et elle est morte le 44^e.

La vésicule biliaire est bifide, une partie est claire, l'autre est foncée ; dans la bile, on ne voit pas de trypanosomes, mais des débris épithéliaux.

On injecte de la bile foncée sous la peau de deux souris, elles ne contractent pas l'infection ; l'une meurt le 30^e jour, l'autre est observée 59 jours. Une autre souris reçoit quelques gouttes de bile claire ; elle prend l'infection et meurt en 6 jours. La rate est très grosse : 24 gr. 50.

On ne voit pas de trypanosomes dans l'humeur aqueuse, une souris en reçoit quelques gouttes sous la peau, elle meurt le 24^e jour, sans avoir présenté de trypanosomes.

Conclusions. — 0 gr. 04 de 309 n'ont pas protégé 157 jours.

EXPÉRIENCE XXXV

Lohengrin. — Le 11 décembre 1929, poids : 3 k. 300. L'animal reçoit 0 gr. 04 de 309 par kilogr., sous la peau. A cette date, on sent déjà de petits ganglions cervicaux.

Le 10 avril, soit 121 jours après l'injection de 309, le chat reçoit 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine. Il pèse alors 4 k. 050. Cette infection ne donne pas lieu à l'apparition de trypanosomes. Des souris recevant sous la peau quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat les 14, 23 et 30 avril, restent indemnes.

Le 16 mai (157^e jour), on fait une *deuxième infection*. A cette date, l'animal pèse 3 k. 920. Il éternue, a du jetage. Cette infection est également négative. Le 3 juin, le chat pèse 4 kg.

Le 20 juin (192^e jour), on fait une *troisième infection* qui détermine l'apparition de trypanosomes le 25. Ce jour-là, une souris recevant sous la peau quelques gouttes de sang du chat, prend l'infection et meurt le 6^e jour.

Le 24 juin, le chat a maigri : 3 k. 850. On voit des trypanosomes, assez rares d'ailleurs, les 25, 26, 27 juin, le 4 et le 26 juillet, puis il y a une longue période de disparition. Le poids de l'animal reste voisin de 4 kilogr., il atteint même 4 k. 150 le 9 juillet. Des passages de sang, faits sur souris, les 3, 11 juillet et le 19 août sont négatifs. Ensuite, ils sont positifs, bien que le sang du chat ne présente pas de trypanosomes. La souris injectée le 9 septembre meurt en 9 jours, celle du 16 septembre en 15 jours, et celle du 23 fait une longue maladie avec apparition et disparition de parasites, se terminant par la mort le 30^e jour. Le 24 septembre, les trypanosomes réapparaissent dans le sang du chat, en petit nombre, les 24 et 25 septembre, puis parfois très nombreux à chaque examen du sang du 29 septembre au 20 octobre; les trypanosomes tendent souvent à s'agglutiner en rosaces. Le sang est toujours infectant pour la souris ; celles infectées le 30 septembre et le 6 octobre meurent en quatorze jours ; une autre, infectée le 14 octobre, fait une longue maladie, avec période de disparition et meurt le 25^e jour. A partir du 26 septembre, l'animal a peu d'appétit, il perd ses poils. Le 9 octobre, on note de l'œdème des paupières, la membrane interne de l'œil est visible. Le 13, la joue droite est enflée ; on sent des ganglions cervicaux. Le 15, la cornée gauche est opaque. Le 17, l'opacité persiste. Sur chaque cornée on voit une surface dépolie plus grande à gauche, le lendemain elles subsistent, mais le 20 elles ont diminué et sont disparues le 21. L'animal maigrit : 3 k. 500 le 17 octobre.

Du 21 au 27 octobre, les parasites disparaissent. Cependant, une souris recevant, le 21, quelques gouttes du sang du chat prend l'infection et meurt en 13 jours. — On trouvera dans le tableau ci-joint l'état des infections des souris pendant l'évolution de la maladie du chat *Lohengrin* (pages 88 et 89).

Le chat a toujours peu d'appétit.

Le 28, il commence une dernière crise avec trypanosomes de plus en plus nombreux à chaque examen du sang; les quatre derniers jours, le sang est extrêmement riche en parasites. Le 21 octobre et le 5 no-

vembre, des souris infectées avec le sang du chat meurent, l'une en 10 jours, l'autre en 9 jours.

Le 28 octobre, l'animal a de l'œdème des paupières; cet œdème persiste jusqu'à la mort, s'accompagnant parfois de conjonctivite.

Le 31, le chat ne pèse plus que 3 k. 320.

Le 3 novembre, l'œil droit est très rouge et presque fermé. Placé sur le bord d'une table, l'animal hésite à sauter, mais retombe bien sur ses pattes; il a cependant un peu de raideur du train postérieur et miaule plaintivement. Le 4, on trouve l'animal allongé dans sa cage, mais il se tient toutefois sur ses pattes quand on l'y met. Il mange un peu de viande crue. On sent un ganglion inguinal à droite.

Le 5, le chat tient toujours bien sur ses pattes. Mais il refuse de sauter. La zone dépolie reparait sur la cornée gauche. Le 6, l'animal a encore maigri: 2 k. 550. On le trouve couché sur le côté, mais il se tient toujours bien sur ses pattes quand on l'y met. Il n'a rien mangé et miaule. Sa respiration est dyspnéique. La zone dépolie subsiste sur la cornée gauche. La membrane interne de l'œil est visible. Les ganglions cervicaux ont disparu.

Le 7, l'animal est tombé sur le côté. Si on le met sur ses pattes, il titube et retombe. Sa respiration est profonde et haletante. Il a du jetage. Ses membres antérieurs sont allongés et raidis. La patte postérieure gauche est relativement souple et fait de temps en temps des mouvements de natation. Les réflexes rotuliens sont exagérés. L'animal cherche à se soulever et retombe sur le côté. D'une façon générale, l'animal est en extension, surtout la moitié antérieure du tronc. Le sphincter anal est contracté. La queue reste verticale.

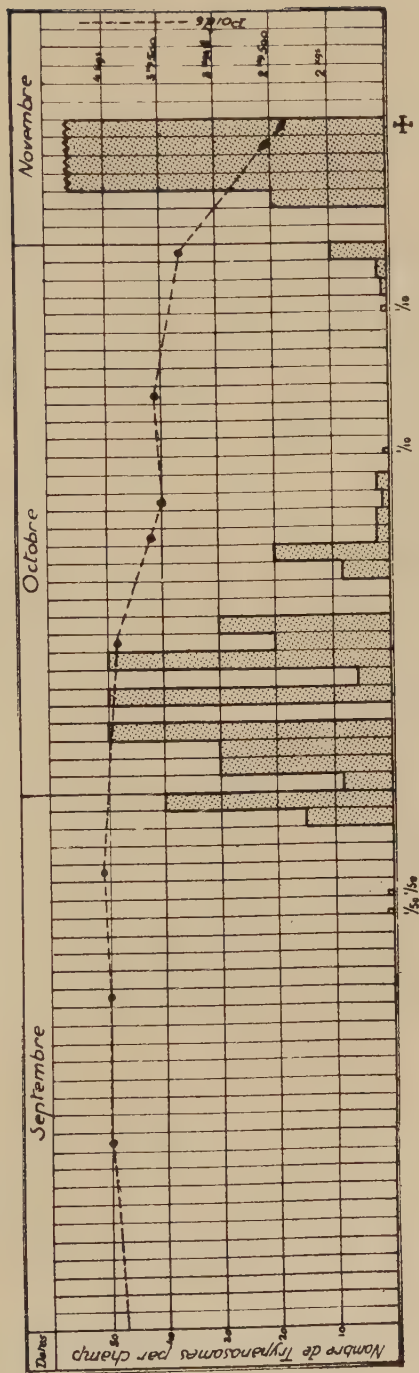
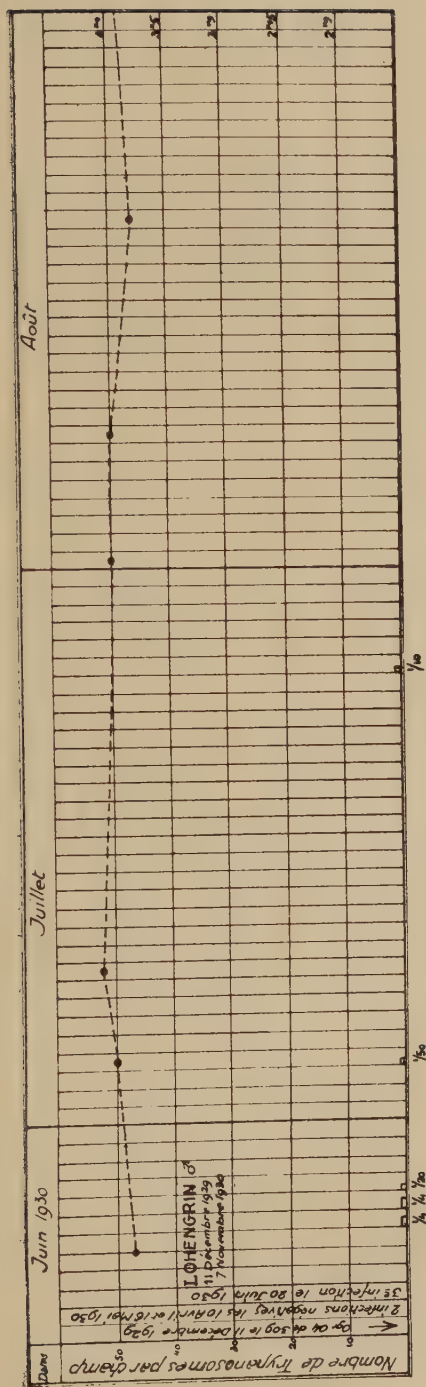
A 14 heures, on trouve le chat mort, il pèse 2 k. 450.

Autopsie. — Les poumons sont légèrement congestionnés. Le cœur est entouré de graisse; dans le liquide péricardique, on voit quelques trypanosomes immobiles, mais on n'en voit pas dans le sang du cœur. Le foie est décoloré, il a une teinte tirant sur le jaune. La rate pèse 15 gr. 2.

Dans l'humeur aqueuse, on voit de rares trypanosomes: on en injecte quelques gouttes sous la peau de 2 souris, elles prennent l'infection, l'une le 10^e jour et meurt le 18^e, l'autre le 12^e et meurt le 31^e.

Le virus passé de souris à souris est peu virulent. (Voir *tabl.* p. 90).

On ne voit pas de trypanosomes dans la bile; trois souris en reçoivent quelques gouttes sous la peau; deux d'entre elles meurent, l'une en 6 jours, l'autre en 21 jours sans avoir présenté de trypanosomes, la troisième reste indemne (observation: 30 jours). Aucun trypanosome n'est visible dans le liquide céphalo-rachidien: l'estomac est vide.



Graphique de l'expérience XXXV. — Lohengrin.

EXAMEN DU SANG DE SOURIS AYANT REÇU DU SAN

Le chiffre indique le nombre de trypanosomes vus par champ du microscope (ocul

Injections Infections	DATES	Souris	NOMBRE DE JOURS ÉCOUL											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0,04 de 309 par kg. NAGANA	11 décem.1929													
	10 avril 1930													
	14 » »	1		0	0		0			0		0	0	0
	23 » »	2		0	0		0		0		0	0		0
NAGANA	30 » »	3		0	0		0		0		0			0
	16 mai »													
	19 » »	4		0		0	0	0		0				
	26 » »	5		0		0	0		0		0		0	0
	2 juin »	6		0		0	0			0	0			0
NAGANA	12 » »	7		0		0		0	0		0		0	
	16 » »													
	25 » »	8			0		++	✕						
	3 juillet »	9												0
	11 » »	10	0			0		0		0		0		
	19 août »	11			0				0				0	
	1 ^{er} sept. »	12		0		0	0		✕	sans trypan.				
	9 » »	13			0	0		5-6		+++	✕			
	16 » »	14	0	0		0		0		0		1/10	1-2	
	23 » »	15			0	0		0		1/5		2-3		
	30 » »	16	0		0			1/2		4-5		6-8		
	6 octobre »	17		0		0			1		20		+++	
	14 » »	18	0		0			1/10		5-6		15	30	
	21 » »	19			0	0		0	0	10	20	30		
	28 » »	20			0			++		+++		✕		
	5 nov. »	21		0	1/5		6-8		++					

E LOHENGRIN 0 gr. 04 de 309 par kg. préventif vis-à-vis du Nagana.
 objectif 7, Nacet). Les croix représentent un grand nombre de trypanosomes.

PUIS LE PASSAGE DU SANG

14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
0		0		0	0		0		0		0			0		0	
0		0			0		0		0			0		0		0	
0		0			0		0		0			0		0		0	
	0		0	0			0	0		0	0		0		0	✕	sans trypan.
0	✕	sans trypan.	0		0		✕	sans trypan.	sans trypan.								
		0	0	0		✕	sans trypan.										
0		0		0					0							0	
	0		0	0		0		0		0	0		0		0	0	
	✕																
✕	1/10		0			20		++		+++			+++		+++	✕	
✕																	
0	0	10	15			++		+++		+++	✕						

La souris G. reçoit sous la peau, de l'humeur aqueuse de *Lohengrin*, quelques heures après la mort de ce chat ; on passe le virus G, à H, I, J, etc...

Evolution des infections		Désignation des souris				Evolution des infections		Désignation des souris		
		G	H	I	J			J	K	L
Novembre	7	0				Décembre	16	0		
1930	9	0					17	0	↓	
	10	0					18	0	0	
	11	0					19	0	0	
	12	0	passage				20	0	1	
	13	0					21	0	++	↓
	14	0	de				22	0	+++	
	15	0					23	0	+++	
	16	0	G.				24	0	+++	↓ 0
	17	10					25	0	++	0
	18						26	0	0	3
	19	50	↓				27	0	0	
	21	10		Passage de H.	Passage de I.		28	0	0	
	22	+	↓				29	++	0	⊕
	23	+	0				30	++	0	
	24	++	0				31	++	0	
	25	⊕	0			Janvier	1	++	0	
	27		1-2			1931	2	+++	0	
	28		4				3	+++	0	
	29		++				4	++	0	
	30		+				5	++	0	
Décembre	1		++++				6	++	0	
	2		++++	↓			7	+++	0	
	3		++++	0			8	+++	0	
	4		++++	0			9	⊕	0	
	5		++++	+			10		0	
	6		⊕	10			11		0	
	7			++			12		0	
	8			++	↓		13		0	
	9			++			14		0	
	10			++			15		0	
	11			+++	↓ 0		16		⊕	
	12			+++	5		17		sans	
	13			+++	20		18		trypan.	
	15			⊕	++		19			

Voir expérience XXXV (*Lohengrin*)..

La vessie est pleine, on trouve des traces d'albumine dans l'urine.

Conclusion. — *La dose de 0 gr. 04 par kilogr. a protégé 157 jours. (Voir le graphique ci-contre, page 87.)*

EXPÉRIENCE XXXVI.

Atropos. — Le 24 juin 1930, poids : 3 kilogr.

L'animal reçoit 0 gr. 04 de 309 par kilogr., sous la peau.

L'injection détermine un choc, le chat reste immobile, puis vomit, mais le lendemain, il est remis.

Le 22 octobre (120^e jour après l'injection de 309), il reçoit 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine. Cette infection est négative ; des souris recevant sous la peau quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat (les 28 octobre, 5, 12, 19, 25 novembre, 2 décembre) restent indemnes.

Une deuxième infection le 4 décembre (163^e jour) est également négative ; des passages sur souris les 9, 16, 23 décembre et 6 janvier, ne donnent pas lieu à l'apparition de trypanosomes.

Le 9 janvier 1931 (199^e jour), on fait une 3^e infection, et le 15, les trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique.

L'animal fait trois crises avec trypanosomes les 15 et 16 janvier, du 22 au 26, puis à partir du 2 février, une dernière crise, longue, se terminant par la mort le 16 février, pendant laquelle les trypanosomes sont souvent très nombreux.

Les passages de sang sur souris sont positifs les 13, 27 janvier, 3 et 10 février, seule la souris recevant du sang du chat le 20 janvier reste indemne.

A partir du 7 février, l'animal n'a plus d'appétit. Il ne pèse plus que 2 k. 720 tandis que jusqu'au 20 janvier son poids excédait toujours 2 k. 900.

Depuis le 11 février, le chat dort toute la journée. Il ne mange pas. Il a une légère parésie de la patte postérieure gauche.

Le 13, il tient difficilement sur ses pattes.

Le 14, le chat est mal, il ne tient plus sur ses pattes et a de la dyspnée.

Le 16, on trouve l'animal mort, il pèse 2 k. 200.

Autopsie (quelques heures après la mort) :

Le cœur est entouré de graisse. Le sang du cœur est coagulé.

On ne voit pas de trypanosomes dans le sérum.

EXAMEN DES SOURIS AYAI

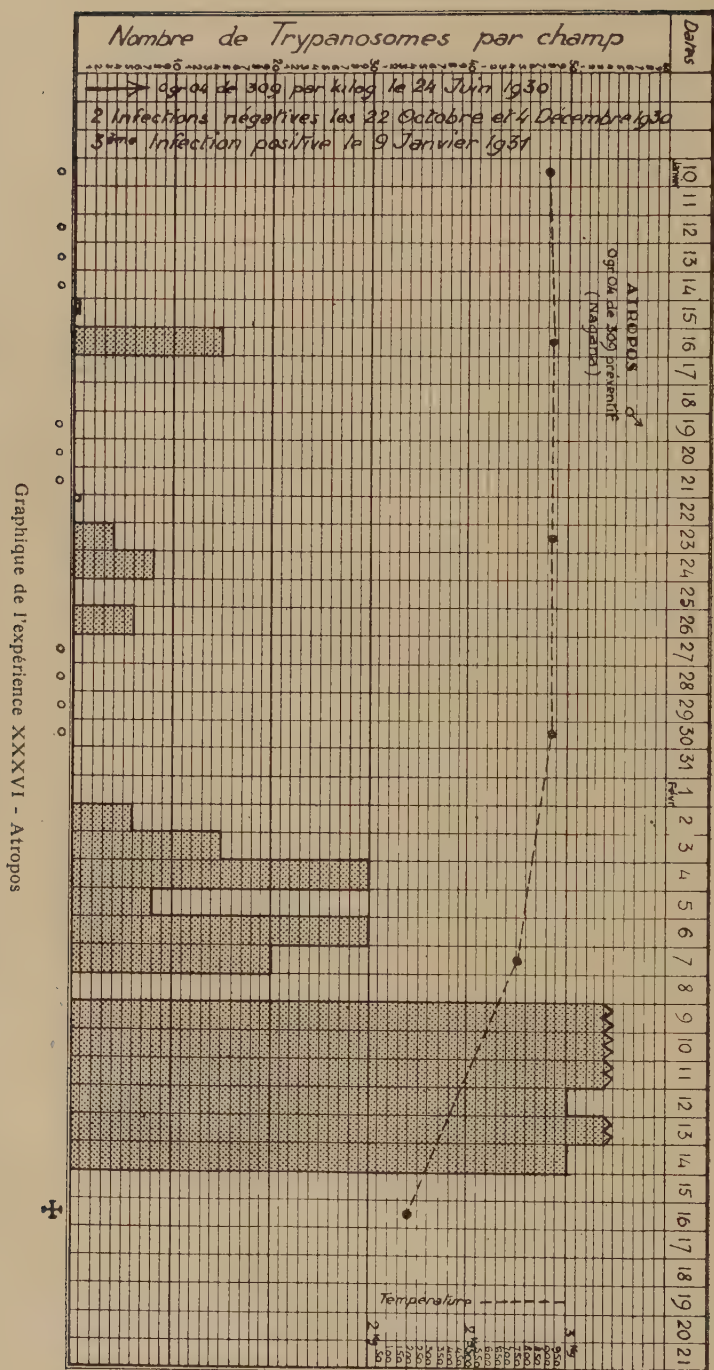
Les chiffres indiquent le nombre de trypanosomes vus par champ du microscope (oculaire 1, obj

Injections Infections	DATES	Souris	NOMBRE DE JOURS ÉCOULÉ												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0,04 - 309 p. k. NAGANA	24 juin 1930														
	22 oct. »														
	28 » »	1	0		0			0		0		0			0
	5 novem. »	2		0			0		0		0			0	
	12 » »	3		0			0		0		0			0	
	19 » »	4		0			0		0		0	0		0	
NAGANA	25 » »	5	0		0	0		0			0		0		0
	2 décem. »	6		0		0		0		0		0	0		0
	4 » »														
	9 » »	7			0	0		0		0		0			0
	16 » »	8			0			0	0			0	0		0
	23 » »	9			0	0		0		0		0	0		0
NAGANA	30 » »	10	0		0	0		0			0	0	0		0
	6 janvier 1931	11		0	0	0		0		0		0			0
	9 » »														
	13 » »	12	0		0			50	✱						
	20 » »	13	0		0	0		0	0		0		0		0
	27 » »	14		0		0		0	0		30		✱		
	3 février »	15		0		20		✱							
	10 » »	16	0		10	++		✱							

ÇU DU SANG D'ATROPOS.

Nachet). Le signe ++ représente un grand nombre de Trypanosomes. — La croix ✕ représente la mort.

[illegible]



La rate pèse 22 gr.

L'estomac est vide.

La vessie est pleine.

Conclusion. — 0 gr. 04 de 309 ont protégé 163 jours.

Voir les résultats des passages du sang sur souris dans le tableau ci-joint (pages 92 et 93). Voir graphique page 94.

EXPÉRIENCE XXXVII.

Iago. — Le 31 juillet 1928, poids : 1 k. 025. L'animal reçoit 0 gr. 25 de 309, sous la peau. Aussitôt après l'injection, l'animal miaule, paraît gêné par l'injection. Deux heures après, il urine très abondamment, l'urine est claire. Trois heures après l'injection, l'animal mange avec appétit. Le 1^{er} août, il est bien, a de l'appétit et joue avec entrain, il a toujours de la diarrhée.

Le 2, il a perdu du poids : 0 k. 910, la diarrhée persiste jusqu'au 4. Le 10 août, il pèse 1 k.

Le 7 novembre, soit 100 jours après l'injection de 309, l'animal reçoit 1 cc. de sang dilué nagané, dans le péritoine. Le 12, il pèse 2 k. 280. Cette infection ne détermine pas l'apparition de trypanosomes dans le sang, l'animal n'a pas de ganglions.

Une deuxième infection, le 7 décembre (130^e jour) et une troisième le 7 janvier (161^e jour), sont également négatives.

Le 7 février (192^e jour), on fait une quatrième infection, elle est négative, mais à partir du 8, l'animal a les yeux larmoyants, il éternue. Parfois, il étouffe, est angoissé. Le 21, il n'a pas d'appétit. Son poids est maintenant supérieur à 3 kilogr. Le 22, l'appétit est revenu, mais l'animal a toujours les yeux larmoyants et de l'exophtalmie. Le 7 mars (220^e jour), une cinquième infection est également négative, de même une autre infection le 9 avril (253^e jour):

Une septième infection, le 7 mai (281 jour), détermine l'apparition de trypanosomes dans le sang périphérique, les 16, 17 et 18 mai, puis les parasites disparaissent. Le 11 mai, on avait noté l'agglutination des hématies en amas. On n'observe pas de ganglions. Vers le 25 mai, l'animal est atteint du coryza des chats, il respire mal, éternue, ses yeux sont larmoyants. Le poids de l'animal diminue ; il avait atteint 3 k. 400 et il maigrit jusqu'au 28 août, date à laquelle il ne pèse plus que 2 k. 600.

Le 5 juin, deux souris reçoivent sous la peau quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat ; ces souris sont observées 13 jours et ne présentent pas de trypanosomes.

Le 18 juin (323^e jour), une huitième infection est négative. On fait une 9^e infection le 28 août (394^e jour), elle détermine l'apparition de

trypanosomes dans le sang, le 12 septembre ; le 13, les parasites sont en plus grand nombre, puis ils disparaissent les 14, 16, 17. L'animal a toujours les yeux larmoyants et on sent des ganglions cervicaux. Le 18, les trypanosomes réapparaissent et, jusqu'au 5 octobre, on en trouve à chaque examen du sang, excepté des périodes de disparition d'un jour, les 23 et 27 septembre ; les parasites sont parfois très nombreux. Cependant, l'animal reprend un peu de poids ; il atteint 2 k. 850 le 30 septembre. Mais ses yeux sont toujours larmoyants, il a de gros ganglions cervicaux et de l'œdème des paupières. Le 30, il n'a pas mangé toute sa pâtée de l'avant-veille. Le 2 octobre, son œil gauche est à moitié recouvert par la membrane interne et le 3, il est oppressé. Le 5, on note un peu d'opacité de la cornée et le 7, on observe également des ganglions inguinaux, l'animal a peu d'appétit. Du 7 au 11 octobre, les trypanosomes disparaissent, pour reparaitre ensuite jusqu'au 19. L'animal maigrit beaucoup : 2 k. 350 le 15. Il a toujours de l'œdème des paupières et peu d'appétit.

On note une nouvelle disparition des parasites du 21 au 26 octobre, puis une crise avec trypanosomes, du 21 au 28. Le 29, on remarque que les trypanosomes ont des mouvements lents et que quelques-uns sont immobiles. Le 30, l'animal a de la bouffissure de la paupière gauche.

Enfin, à partir du 4 novembre, on ne voit plus de trypanosomes dans le sang, mais l'animal n'a pas d'appétit, il continue à maigrir (2 k. 230 le 31 octobre et 1 k. 800 le 8 novembre). Le 9 novembre, on le trouve mort, il pèse 1 k. 700.

Autopsie. — Les poumons sont congestionnés, il n'y a pas de condensation pulmonaire.

La rate pèse 14 gr. 30.

La vessie est pleine et on observe une torsion de la vessie.

L'estomac est vide, dilaté par les gaz et le tube digestif est à peu près vide.

On ne trouve pas de trypanosomes dans le sang du cœur, mais on en voit de rares dans le liquide péricardique. Il y en a également dans le liquide de la chambre antérieure de l'œil. Le liquide céphalo-rachidien est trouble et ne contient pas de trypanosomes.

Conclusion. — La dose de 0 gr. 25 de 309 par kilogr. a protégé 323 jours. L'infection du 281^e jour avait été positive, mais l'animal s'était guéri spontanément.

Cette expérience montre bien, qu'il n'y a pas de rapport direct entre la dose injectée et le temps de prémunition, tout au moins quand on dépasse une dose supérieure à 0 gr. 04.

Il y a confirmation, sur ce point, avec le nagana expérimental du chat, des résultats déjà annoncés pour le nagana expérimental de la souris (voir *courbe* page 70).

Dans le tableau ci-après, sont résumés les résultats concernant cette première série d'expériences sur l'action préventive du 205 Bayer — 309 Fourneau, dans le Nagana expérimental du chat.

§ IV. — Conclusions.

Pour la *souris*, le 309 Fourneau à la dose de 0 gr. 000.1, injecté par voie veineuse, est capable de rendre ces animaux réfractaires pendant cinq jours à l'infection par *Trypanosoma Brucei* et *Trypanosoma Evansi*, et pendant huit à dix jours pour l'infection à *Trypanosoma equiperdum*. Quand on augmente la dose, la durée de l'état réfractaire augmente de cinq jours environ pour un dixième de milligramme de produit injecté en supplément.

La durée de l'état réfractaire est une fonction linéaire des doses, jusqu'à six-dixièmes de milligramme, par souris de 20 gr. Quand on dépasse cette dose, l'allure de la courbe change, elle devient celle d'une parabole.

Pour le *chat*, l'action préventive exercée par le 309 Fourneau sur le nagana expérimental du chat, est déjà évidente à la dose de 0 gr. 0025 par kilogr., l'injection étant faite sous la peau. La durée de l'état réfractaire s'accroît avec la dose et peut atteindre :

avec 0 gr. 01 par kilogr.	:	51 jours
— 0 gr. 015 —	:	79 à 104 jours
— 0 gr. 02 —	:	79 à 140 —
— 0 gr. 03 —	:	121 jours
— 0 gr. 04 —	:	157 à 163 jours.

Pour un animal qui avait reçu 0 gr. 25 par kilogr. et sous la peau, la durée certaine de l'état réfractaire n'a pas dépassé 253 jours.

Voir le tableau résumant les résultats de l'action préventive du 309 - Fourneau, sur le Nagana du Chat, pages 98-99.

NOMS	POIDS début expérience	DATE injection préventive	309 injecté par kg.	NOMBRE d'infections	DATE des infections
ALFORTE	1 k. 225	19 oct. 1928	0,0025	2	30 oct. 27 août
POUSSIÈRE	1 k. 250	2 oct. 1928	0,005	4	12 oct. 27 » 29 nov. 25 mai
VIRGINIE	1 k. 700	23 août 1928	0,01	5	1 ^{er} sept. 15 » 3 oct. 12 27
DESDEMONE .	0 k. 790	2 août 1928	0,013	6	4 août 11 18 1 ^{er} sept. 15 » 3 oct.
DOMINA	1 k. 750	8 fév. 1929	0,015	5	1 ^{er} nov. 25 1 ^{er} nov. 3 juil. 21 oct.
ISEULT	2 k. 125	8 fév. 1929	0,015	5	19 mai 18 av. 23 mai 22 juil. 21 oct.
NEZ-GRIS ...	1 k. 650	3 juil. 1929	0,015	3	23 août 20 sept. 21 oct.
NEZ-BLANC ..	2 k.	3 juil. 1929	0,02	5	23 août 20 sept. 21 oct. 30 nov. 3 fév.
DOMINO	2 k. 200	3 juil. 1929	0,02	2	20 sept. 21 oct.
ELSA	2 k. 525	11 déc. 1929	0,03	4	3 fév. 11 mai 10 av. 16 mai
BRUNEHILDE	2 k. 850	11 déc. 1929	0,04	1	16 mai
LOHENGRIN ..	3 k. 300	11 déc. 1929	0,04	3	10 av. 16 mai 20 juil.
ATROPOS	3 k.	24 juin 1930	0,04	3	22 oct. 4 déc. 9 jan.
IAGO	1 k. 025	31 juil. 1928	0,25	9	7 nov. 7 déc. 7 jan. 7 fév. 7 nov. 9 av. 7 nov. 18 jan. 28 mai

IS DU NAGANA DES CHATS

MBRE rs entre vention fection	RÉSULTATS	DATE apparition des Tryp.	DATE de la mort	POIDS à la mort
11 311	Posit. suivie de Guérison Guérison	5 nov. 1928 2 sept. 1929	Voir tableau curatif	
10 25 58 234	négative » posit. g. spont positive	30 nov. 1928 30 mai 1929	Voir tableau curatif	
9 24 42 51 66	négative négative négative négative positive	6 nov. 1928	6 févr. 1929	1 k. 780
2 9 16 30 45 63	négative négative négative négative négative négative		6 oct. 1928 Gastro-entérite	1 k. 075
21 45 82 115 255	négative négative négative 1 fois Tryp. positive	23 oct. 1928	14 nov. 1928	1 k. 650
39 69 104 134 255	négative négative négative pos. guér. spont positive	29 juin 1929 25 nov. 1929	Voir tableau curatif	
51 79 110	négative négative positive	26 oct. 1929	10 févr. 1930	2 k. 300
51 79 110 140 212	négative négative négative négative positive	11 fév. 1930	17 févr. 1930	3 k. 100
79 110	négative positive	13 nov. 1929	Voire tableau curatif	
64 90 121 157	négative négative négative positive	23 mai 1930	2 sept. 1930	2 k. 150
157	positive	17 mai 1930	21 juin 1930	3 k. 400
121 157 192	négative négative positive	25 juin 1930	7 nov. 1930	2 k. 450
120 163 199	négative négative positive	15 janv. 1931	16 fév. 1931	2 k. 200
100 130 161 192 220 253 281 323 394	négative négative négative négative négative 3 fois Trypan. négative positive	16 mai 1929 12 sept. 1929	9 nov. 1929	1 k. 700

CHAPITRE VI.

DE L'ACTION DES INFECTIONS RÉPÉTÉES SUR LA DURÉE DE L'ÉTAT RÉFRAC TAIRE DES CHATS AYANT REÇU UNE DOSE VARIABLE PRÉMUNISANTE DE 309

Nous avons fait entrer dans un chapitre spécial le cas de trois chats (César, Clotho, Lachésis) qui, ayant reçu des doses préventives de 309 respectivement égales à 0 gr. 02, 0 gr. 03, 0 gr. 04 par kilogr. ont été infectés un très grand nombre de fois, à des dates rapprochées. *César* a reçu onze infections du 24 juillet au 29 septembre 1930. *Clotho* et *Lachésis* ont reçu chacune quinze infections du 30 juin au 29 septembre 1930. Les infections ultérieures furent ensuite espacées de plus de 30 jours.

Nous avons pratiqué ces expériences à la suite des recherches du Dr. JAMOT, poursuivies au Cameroun, sur l'action préventive du 309 Fourneau, contre la maladie du sommeil. Les résultats peu encourageants du Dr. JAMOT ne concordant pas avec ceux d'autres expérimentateurs on peut se demander si, dans certains cas, la déficience du 309 n'est pas en rapport avec la multiplicité des infections. Il est, en effet, permis de supposer que les résultats négatifs observés contre Tr. Gambiense, dans un pays à forte endémie comme le Cameroun, sont sous la dépendance de réinfections successives très rapprochées.

Nous avons donc recherché si, dans le cas du Nagana expérimental chez le chat, l'état réfractaire habituellement créé par le 309, subissait quelque altération du fait de la répétition des infections.

Du point de vue expérimental, dans le cas de réinfections multiples, chez les animaux ayant été injectés de 309, on peut prévoir au moins deux possibilités, relativement à la résistance ultérieure de ces animaux.

1. — Ou bien la quantité considérable d'antigène virulent, introduit dans l'organisme par de multiples infections, permet la fixation sur les corps microbiens, d'une grande partie du 309 circulant. La libération ultérieure sous forme modifiée et facilement éliminable de ce 309 ainsi soustrait aux humeurs, a tôt fait d'appauvrir celles-ci en produit immunisant, d'où diminution du temps de la résistance.

2. — Ou bien, au contraire, l'antigène ne fixe pas le corps pré-munisant, ou, bien encore, s'il le fixe, il ne le détruit pas. Les multiples infections développant dans l'organisme une grande quantité d'anticorps et la prémunition biologique s'additionnant à la prémunition chimique, l'état réfractaire augmente de durée.

Le but des expériences consignées dans ce chapitre fut donc, en bref, de savoir si des infections répétées de Nagana, infections faites à doses massives de virus, chez des chats préalablement injectés d'une dose pré-munisante convenable de 309, résistaient moins ou plus longtemps au virus infectant, que les animaux infectés dans les conditions expérimentales précisées dans les pages précédentes.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

1. — **César.** — (0gr. 02 de 309 préventif par kilogr.) *protégé 82 jours.*

On voit dans le chapitre précédent que *Domino*, qui a reçu la même dose préventive de 309, et n'a été infecté que deux fois, a été protégé 79 jours, mais *Nez-Blanc* a été protégé 140 jours.

2. — **Clotho** (0 gr. 03 de 309 préventif par kilogr., a été *protégée 134 jours.*

D'autre part, **Elsa**, qui a reçu aussi 0 gr. 03 de 309 par kilogr. et n'a été infectée que quatre fois, a été *protégée 121 jours.*

3. — **Lachésis.** — (0 gr. 04 de 309 préventif par kilogr.) a présenté des trypanosomes après l'infection du 134^e jour. Elle a donc été protégée 97 jours seulement, tandis que *Lohengrin* (2 infections seulement et même dose que 309), ne présente d'infection positive que le 192^e jour, l'infection du 157^e jour étant négative.

Brunehilde qui a reçu la même dose préventive, a présenté une infection le 157^e jour. D'autre part, *Atropos* ayant reçu 0 gr. 04 par kilogr. a été protégée 163 jours.

Dans l'exemple de *Clotho* surtout, la durée de la résistance est voisine de celle des expériences analogues, faite dans les conditions antérieures, c'est-à-dire avec seulement quelques infections. Mais pour *César* et *Lachésis*, l'état réfractaire est nettement inférieur, en durée, à celui qu'ont présenté les animaux n'ayant reçu que quelques infections. Il semble donc bien que la multiplicité des infections peut diminuer la durée de l'état réfractaire qui résulte de l'injection d'une dose pré-munisante déterminée de 309. Il semble également que, lorsque l'état réfractaire est perdu, la maladie évolue plus rapidement que dans le cas des animaux qui font l'objet du précédent chapitre, ce qui permet de penser que la multiplicité des infections ne crée pas un état d'immunisation biologique notable.

Sans vouloir expliquer, par ces faits, les résultats négatifs de quelques cliniciens, nous croyons néanmoins que le nombre d'infections, peut, dans certains cas, rétrécir nettement la portée d'une injection préventive de 205 Bayer — 309 Fourneau. Ce sont des faits dont il y a lieu de tenir compte, nous semble-t-il, dans les pays dont l'index endémique est important et surtout dans les conditions où la maladie se transmet, non seulement par les Glossines, mais par tous les insectes piqueurs (épidémie de cases).

Voici le détail des expériences :

EXPÉRIENCE XXXVIII

César. — Le 9 juillet 1930, poids : 1 k. 950. L'animal reçoit 0 gr. 02 de 309 par kilogr. sous la peau. Le 10, il n'a pas d'appétit, mais le 24, il est bien remis.

A cette date, il pèse 2 k 050. Ce jour-là, 15^e jour après l'injection de 309, on l'infecte dans le péritoine avec 1 cc. de sang nagané dilué, de même que le 1^{er} août (23^e jour), 21 août (43^e jour), 30 août (52^e jour), 2 septembre (55^e jour), 5 septembre (58^e jour), 10 septembre (66^e jour), 17 septembre (70^e jour), 22 septembre (75^e jour), 29 septembre (82^e jour).

Le sang de l'animal n'a jamais présenté de trypanosomes. Des souris ayant reçu, sous la peau, quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat les 28 juillet, 19 août, 1^{er} septembre et depuis cette date jusqu'au 5 novembre, régulièrement chaque semaine, n'ont jamais contracté l'infection.

Le 10 septembre, on note la présence de petits ganglions cervicaux.

Le 5 novembre (119^e jour), on fait une onzième infection. Le 6, l'animal pèse 3 k. 270 et le 12, les trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique.

L'animal fait plusieurs crises avec trypanosomes : du 12 novembre au 3 décembre, du 26 décembre au 2 janvier 1931, les 16, 21 janvier, du 26 au 28 janvier, du 2 au 5 février, les 7 et 9 février et à partir du 19 février ; cette dernière crise, pendant laquelle les trypanosomes sont très nombreux, se termine par la mort de l'animal.

Les passages sur souris faits régulièrement chaque semaine, depuis le 12 novembre, sont positifs ; les souris prennent l'infection et meurent dans le temps ordinaire, sauf en dernière période où nous avons pu observer une évolution de 13 jours (1 cas). Le 13 novembre, les hématies sont agglutinées. Le 17, l'animal n'a pas mangé toute sa pâtée de l'avant-veille. Le 27, il pèse 3 k. 400. A partir du 3 décembre, il a les yeux larmoyants et la face œdématisée. Le 19 décembre, il pèse 3 k. 500. Le 2 janvier 1931, la membrane interne de l'œil est visible. Le 6, le chat n'a pas mangé sa viande. Le 13 janvier, la joue gauche est enflée ; l'œil gauche est à moitié recouvert par la membrane interne. Le 16, il pèse 3 k. 020. Le 19, les yeux sont à demi-recouverts par la membrane

interne ; il a de la conjonctivite. Le 21, la membrane interne des yeux n'est pas visible, mais les yeux sont toujours larmoyants et l'animal a peu d'appétit. Le 22, la membrane interne des yeux réapparaît, l'œdème et le larmoiement persistent jusqu'à la mort. Les hématies sont agglutinées en gros amas et déformées.

Le 9 février, l'œil gauche est à peu près fermé. Le 10, la cornée gauche est opaque, la conjonctivite intense ; on sent de petits ganglions inguinaux. Le 11, l'œil gauche est à peu près entièrement recouvert par la membrane interne.

Le 12, on note en plus de la paraplégie de la patte postérieure droite. Le 17, le chat pèse 2 k. 670. Son œil gauche est fortement congestionné. Le 19, la paraplégie de la patte postérieure droite persiste, la membrane interne des yeux est visible et congestionnée.

Le 23 février, la cornée droite est opaque, mais l'animal a mangé un peu. Ces symptômes subsistent jusqu'à la mort. Le 26, les trypanosomes, très nombreux, tendent à s'agglutiner. Le 27, l'œil droit est complètement trouble ; il y a une forte conjonctivite à gauche ; mais le chat mange tout de même un peu.

Le 28, il est dans le même état.

Le 2 mars, on trouve le chat mort, il pèse 2 k. 400.

Conclusion. — *0 gr. 02 de 309 par kilogr. ont protégé 82 jours.* L'évolution de la maladie mortelle s'est *accomplie en 110 jours.* L'autopsie n'a pas été faite.

EXPÉRIENCE XXXIX.

Clotho. — Le 24 juin 1930, poids : 3 k. 100. L'animal reçoit *0 gr. 03 de 309 par kilogr., sous la peau.* L'injection paraît douloureuse.

On infecte le chat au moyen de *1 cc. de dilution de sang nagané dans le péritoine*, les 30 juin (6^e jour après l'infection de 309), 3 juillet (9^e jour), 7 juillet (13^e jour), 11 juillet (17^e jour), 24 juillet (30^e jour), 1^{er} août (38^e jour), 21 août (58^e jour), 30 août (67^e jour), 2 septembre (70^e jour), 5 septembre (73^e jour), 10 septembre (78^e jour), 13 septembre (81^e jour), 17 septembre (85^e jour), 22 septembre (90^e jour), 29 septembre (97^e jour), 5 novembre (134^e jour). Ce jour-là, il pèse 3 k. 350.

L'animal n'a jamais eu de trypanosomes dans le sang périphérique. Des souris ayant reçu, sous la peau, quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat, les 10, 28 juillet, 19 août, 1^{er} septembre, et depuis cette date régulièrement chaque semaine, n'ont jamais contracté l'infection.

Le 1^{er} juillet, le chat a de petits ganglions cervicaux qui grossissent par la suite et persistent.

Le 18 août, l'animal tousse, ses yeux sont très larmoyants ; ce symptôme existe pendant quelques jours ; le 20 août, on note également de l'œdème des paupières.

EXAMEN DES SOURIS AY

Les chiffres indiquent le nombre de trypanosomes vus par champ du microscope (o

Infections Injections	DATES	Souris	NOMBRE DE JOURS ÉCO												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0,03-309 par k.	24 juin 1930														
NAGANA	30 » »														
NAGANA	3 juillet 1930														
NAGANA	7 » »														
	10 » »	1		0			0		0		0		0		
NAGANA	11 » »														
NAGANA	24 » »														
	28 » »	2	0			0			✱						
NAGANA	1 ^{er} août »														
	19 » »	3	0		0				0		0		0		0
NAGANA	21 » »														
NAGANA	30 » »														
	1 ^{er} sept. »	4		0		0			0		0		0	0	
NAGANA	2 » »														
NAGANA	5 » »														
	9 » »	5			0	0		0		0	0		0		✱
NAGANA	10 » »														
NAGANA	13 » »														
	16 » »	6		0		0		0		0		0			0
NAGANA	17 » »														
NAGANA	22 » »														
	23 » »	7			0			0		0		0			✱
NAGANA	29 » »				0										
	30 » »	8		0				0		0		0			0
	6 octobre »	9				0			0		0		0		
	14 » »	10			0			0		0		0			0
	21 » »	11			0			0		0		0			0
	28 » »	12			0			0		0		0			0
NAGANA	5 novem. »	13		0			0		0		0			0	
	12 » »	14		0			0		0		0			0	
	19 » »	15		0			0		0		✱				
	25 » »	16	0		0	0		0	0		0		0		0
	2 décem. »	17		0		0		0		0		0	0		0
	9 » »	18			0			0		0		0			✱
NAGANA	15 » »														
	16 » »	19			0	0		1/5	++	+++		✱			
	23 » »	20	0			1-2		+++	✱						
	30 » »	21	0		0	0		0		0	0		0		0
	6 janvier 1931	22	0	0		0		0		0		0	0		0
	13 » »	23	0		0	0		0		0		1/10	6-8		✱
	20 » »	24	0		1-2	++		✱							
	27 » »	25		0		0		0	0		0		0		0
	3 février »	26		1/10		++									
	10 » »	27	0		0	0		++		✱					
	17 » »	28		0		1		✱							
	25 » »	29		0	1/10			+++	✱						

CU DU SANG DE CLOTHO

objectif 7, Nacet). Les croix représentent un grand nombre de trypanosomes.

DEPUIS LE PASSAGE DU SANG																Examen du sang du chat le jour du passage
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
0				0		0								0		-
	0			0		0		0	0		0		0	0		-
0	0		0		0				0			0		0		-
	0			0		0	0	0			0		0		0	-
	0			0		0		0			0		0			-
0	0 0 0 0	0		0 0 0 0	0	0 0 0 0	0	0 0 0 0	0		0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	- - - -
0 0	0		0 0	0		0	0	0		0		0 0		0		- -
	0 0	0 ✱		0		0		0			0 0	0				- -
0	0	0 0	0	0	0	0	0	0	0 0	0	0	0 0		0 0	0	+ + +
	0		0	0		0		0	0		0					+ +

Au début de décembre, la face est encore œdématiée, le 12, l'animal pèse 3 k. 450.

Les passages du sang sur souris les 5, 12, 19, 25 novembre, 2 et 9 décembre sont négatifs, malgré les symptômes décrits ci-dessus.

Le 15 décembre (174^e jour), on fait une 17^e infection. Les trypanosomes n'apparaissent dans le sang que le 12 janvier, mais les souris recevant du sang les 16, 23 décembre, contractent l'infection et meurent l'une en 10 jours, l'autre en 7 jours.

C'est la première fois que le passage sur souris nous met en présence d'une maladie inapparente par l'examen du sang (*Voir tableau*). A partir du moment où les trypanosomes ont apparu (12 janvier 1931), l'animal fait une série de crises séparées par des phases, pendant lesquelles le sang paraît négatif. Pendant toute cette période les souris de passage prennent l'infection et meurent dans le temps ordinaire. Nous n'avons pas noté de diminution de virulence. Au point de vue des symptômes cliniques présentés par l'animal, il faut d'abord noter son amaigrissement progressif. Le 26 décembre 1930, le chat pèse 3 k. 600, quand il meurt le 7 mars 1931 il ne pèse seulement 1 kilogr. 830. Cet amaigrissement s'accompagne d'une certaine inappétence. L'animal boit du lait, mais refuse la viande. Les phénomènes nerveux ne sont pas très importants, nous n'avons noté qu'un peu de parésie du train postérieur. Même quand il était très affaibli, quelques jours avant la mort, le 2 mars, le chat qui ne mange plus depuis quatre jours, est encore capable de se tenir debout. Cet animal qui avait toujours été difficile reste méchant, gronde et se débat quand on lui prend du sang par piqûre de l'oreille avec le vaccinostyle. Le 6 mars, l'animal est en extrême faiblesse et quand on l'oblige à sauter d'une table, il s'effondre sur le sol.

Autopsie. — Tous les organes sont entourés d'une couche de graisse importante. On note de la congestion pulmonaire. Le sang du cœur contient des trypanosomes immobiles. L'examen de l'humeur aqueuse est négatif.

La rate pèse 9 gr. L'estomac est vide. La vessie également.

Conclusion. — 0 gr. 03 de 309 par kg. ont protégé 134 jours.

EXPÉRIENCE XL.

Lachésis. — Le 24 juin 1930, poids : 3 k. 180. L'animal reçoit 0 gr. 04 de 309 par kilogr. sous la peau. Quelques minutes après l'injection, il vomit. Mais le lendemain, il est remis. Le chat est infecté au moyen de 1 cc. de sang nagané dilué, dans le péritoine, les 30 juin (6^e jour après l'injection de 309), 3 juillet (9^e jour), 7 juillet (13^e jour), 11 juillet (17^e jour), 24 juillet (30^e jour), 1^{er} août (38^e jour), 21 août (58^e jour), 30 août (67^e jour), 2 septembre (70^e jour), 5 septembre

(73^e jour), 10 septembre (78^e jour), 13 septembre (81^e jour), 17 septembre (85^e jour), 22 septembre (90^e jour) et 29 septembre (97^e jour).

Le sang de l'animal n'a jamais présenté de trypanosomes. Des souris ayant reçu, sous la peau, quelques gouttes de sang prélevées à l'oreille du chat les 10, 28 juillet, 19 août, 1^{er} septembre et, depuis cette date, jusqu'au 5 novembre, régulièrement chaque semaine, n'ont jamais contracté l'infection (Voir le tableau ci-après). Le 1^{er} juillet, le chat a de petits ganglions cervicaux. Le 19 août, on note l'agglutination des hématies. Le 5 novembre (134^e jour), on fait une seizième infection. Le 6, le chat pèse 3 k. 900. Le 10, les trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique.

L'animal a fait un certain nombre de crises avec trypanosomes du 10 au 12, du 19 au 28 novembre ; du 3 au 6, du 10 au 15, du 22 au 26 décembre, du 20 décembre au 2 janvier, du 8 au 16, et à partir du 20 janvier, une dernière crise, se terminant par la mort le 2 février.

Tous les passages sur souris faits depuis le 12 novembre, chaque semaine, sont positifs ; les souris contractent l'infection et meurent.

A partir du 12 novembre, les hématies du chat sont agglutinées. Le 17, il a peu d'appétit. Le 25, les ganglions cervicaux sont plus gros et on sent un petit ganglion inguinal à droite. Le 27, l'animal pèse 3 k. 800. Le 17 décembre, on note la présence de gros ganglions axillaires et inguinaux et de ganglions sous-maxillaires de la grosseur d'un petit pois. Le 19, le chat pèse 3 k. 700, le 26 : 3 k. 160. Le 27, il n'a pas d'appétit, les yeux sont larmoyants, la face œdématisée. Le 29, la joue droite est enflée. Le 5 janvier 1931, la tête est œdématisée. La joue gauche est énorme, l'œil de ce côté à peu près fermé. Les ganglions inguinaux sont gros comme une petite noisette.

Le 6 janvier, l'œdème persiste et durera jusqu'à la mort. Le chat n'a pas mangé sa viande. Il fléchit le train postérieur au saut.

Le 9 janvier, le chat a encore maigri : 2 k. 800. Le 10, l'œdème se tient surtout à droite, le 12, les yeux sont presque fermés.

A partir du 14, l'animal touche à peine à sa viande. Le 19, il a de la conjonctivite ; l'œil droit est fermé. Le chat ne peut pas sauter dans sa cage (0 m. 50).

Le 21, il ne mange presque plus. Le 23, il pèse 2 k. 550. Les poils au-dessus des yeux sont tombés. L'animal a un aspect misérable. Le 26, il est très maigre. Il devient méchant et essaie de mordre quand on veut tâter ses ganglions.

Le 30, il est toujours dans le même état.

Le 2 février, on le trouve mort, il ne pèse plus que 2 k. 120.

EXAMEN DE SOURIS AYA

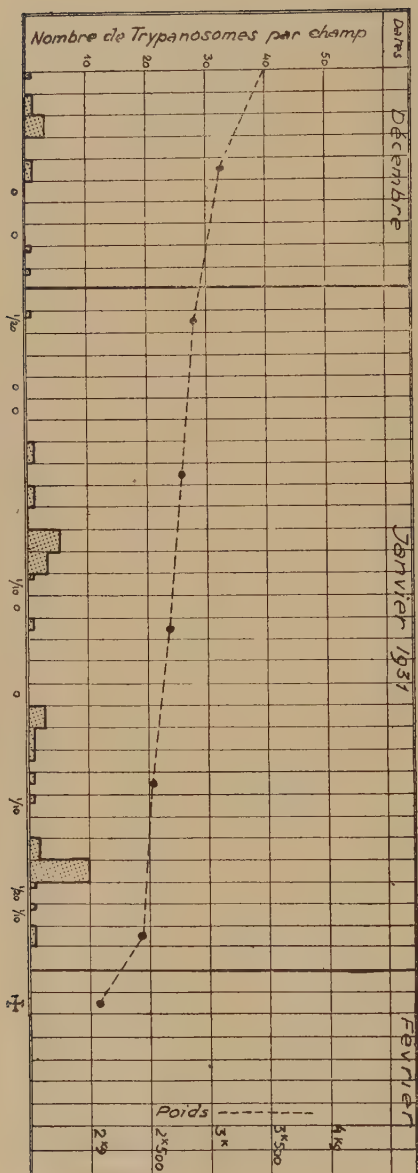
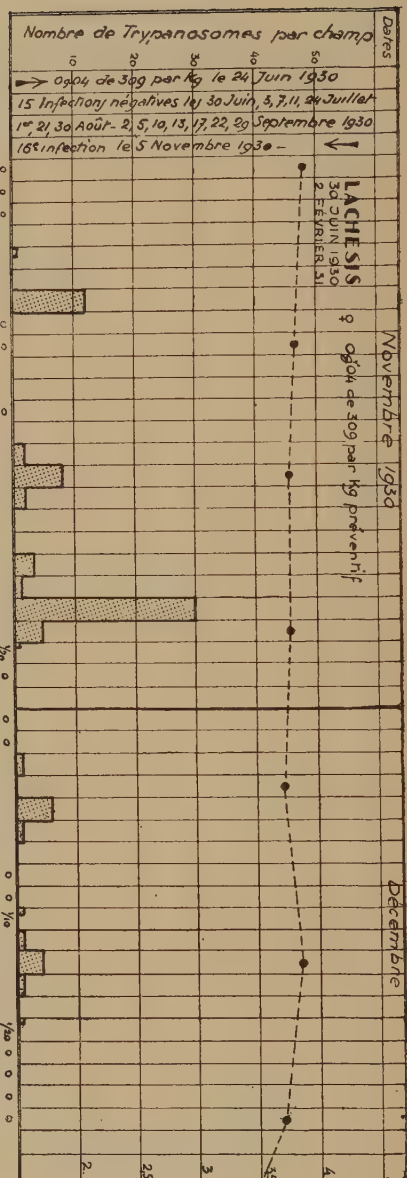
Les chiffres indiquent le nombre de trypanosomes par champ du microscope (c

Injections Infections	DATES	Souris	NOMBRE DE JOURS ÉCOULÉS												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0,04 de 309 p.k.	24 juin 1929														
NAGANA	20 juin 1930														
NAGANA	3 Juillet »														
NAGANA	7 » »														
	10 » »	1		0			0		0		0		0		
NAGANA	11 » »														
NAGANA	24 » »														
	28 » »	2	0			0								0	
NAGANA	1 ^{er} Août »														
	19 » »	3	0		0				0		0		0		0
NAGANA	21 » »														
NAGANA	30 » »														
	1 ^{er} sept. »	4		0		0			0		0		0	0	
NAGANA	2 » »														
NAGANA	5 » »														
	9 » »	5			0	0		0		✱					
NAGANA	10 » »														
NAGANA	13 » »														
	16 » »	6		0		0		0		0		0			0
NAGANA	17 » »														
NAGANA	22 » »														
	23 » »	7			0			0		0		0			0
NAGANA	29 » »														
	30 » »	8			0			0		0		0			0
	6 octobre »	9		0		0			0		0		0		
	14 » »	10			0			0		0		0			0
	21 » »	11			0			0		0		0			0
	28 » »	12			0			0		0		0			0
NAGANA	5 novem. »	13		0			0		0		0			0	
	12 » »	14		0			✱								
	19 » »	15		✱											
	25 » »	16	0		1/5	0		✱							
	2 décem. »	17		0		3-4		✱							
	9 » »	18			0	0		++	✱						
NAGANA	16 » »	19		0	0	0		0	0	0		0	5-6		++
	23 » »	20	0		1-2	30	✱								
	30 » »	21	0		1-2	15		✱							
	6 janvier 1931	22		0		0		1		1/3		++	✱		
	13 » »	23	0		1/5			✱							
	20 » »	24	0		0	0		0	1/5		+++	✱			
	27 » »	25		0		0		1/10	4-5		+++	✱			

ÇU DU SANG DE LACHÉSIS

jectif 7, Nachet). Les croix représentent un grand nombre de trypanosomes.

DEPUIS LE PASSAGE DU SANG																Examen du sang du chat le jour du passage
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
0				0		0								0		-
					0		0		0				0		0	-
	0			0		0		0	0		0		0	0		-
0	0		✕													--
																-
																-
	0			0		0		0			0		0		0	-
0	✕															-
	0	0		0	0	0		0			0		0		0	-
0	0			✕		0		0			0		0		0	-
			0	0			✕									+ + + - - + +



Graphique de l'Expérience XL - Lachesis

Autopsie. — La mort remonte à plusieurs heures.

Aussi on ne voit de trypanosomes ni dans l'humeur aqueuse, ni dans le liquide péricardique, ni dans le sang du cœur.

La peau et la graisse sont colorées en jaune.

Les poumons sont décolorés.

L'estomac est vide.

La rate est très grosse : 24 gr.

Conclusion. — *0 gr. 04 de 309 par kilogr. ont protégé 97 jours.*

Voir le graphique page 110.

Voir le tableau des passages du sang de Lachésis, sur souris, du cours de l'infection (page 108 et 109).

L'histoire des trois expériences détaillées est, de plus, résumée dans le tableau ci-après (page 112).

Conclusion. — La répétition des infections, d'après les trois expériences, dont le détail est contenu dans ce chapitre, ne renforce pas l'action réfractaire du 309 Fourneau, mais semble, au contraire, la diminuer.

ACTION PRÉVENTIVE DU 309 VIS-A-VIS DU NAGANA DES CHATS

CHATS AYANT REÇU DES INFECTIONS RÉPÉTÉES

NOMS	POIDS début expérience	DATE injection préventive	309 injecté par kg. (en gr.)	NOMBRE d'infections	DATE des infections	NOMBRE jours entre prévention et infection	RÉSULTATS des infections	DATE apparition des typ.	DATE de la mort	POIDS à la mort	
CÉSAR.....	1 k. 950	9 juillet 1930	0,02	12	24 juillet 1930 1 ^{er} août 21 „ 30 „ 2 sept. 5 „ 10 „ 13 „ 17 „ 22 „ 29 „ 5 nov.	15 23 43 52 55 58 63 66 70 75 82 119	négative négative négative négative négative négative négative négative négative négative négative positive		2 mars 1931	2 k. 400	
CLOTHO	3 k. 100	24 juin 1930	0,03	17	30 juin 1930 3 juil. 7 „ 11 „ 24 „ 1 ^{er} Août 21 „ 30 „ 2 sept. 5 „ 10 „ 13 „ 17 „ 22 „ 29 sept. 5 nov. 15 déc.	6 9 13 17 30 38 58 67 70 73 78 81 85 90 97 134 174	négative négative négative négative négative négative négative négative négative négative négative négative négative négative négative positive		12 janvier 1931	7 mars 1931	1 k. 830
LACHESIS	3 k. 180	24 juin 1930	0,04	16	30 juin 1930 3 juil. 7 „ 11 „ 24 „ 1 ^{er} Août 21 „ 30 „ 2 sept. 5 „ 10 „ 13 „ 17 „ 22 „ 29 „ 5 nov.	6 9 13 17 30 38 58 67 70 73 78 81 85 90 97 134	négative négative négative négative négative négative négative négative négative négative négative négative négative négative positive		10 nov. 1930	2 février 1931	2 k. 120

CHAPITRE VII.

ACTIONS TRYPANOCIDES SYNERGIQUES, DU 205 BAYER — 309 FOURNEAU ET D'UN SÉRUM SPÉCIFIQUE, DANS LES INFECTIONS à T. BRUCEI DE LA SOURIS

Les chats qui ont été prémunis contre une infection à *Tr. Brucei*, par injection préventive de 205 Bayer — 309 Fourneau, présentent, lorsque l'état réfractaire acquis par ce virus est perdu, une maladie dont l'évolution est inconstante.

Dans le premier cas, l'animal fait une maladie normale, il succombe dans les limites de temps habituelles. Dans le second cas, l'animal est atteint d'infection de courte durée, suivie de guérison. Dans le troisième cas, l'infection revêt une forme atténuée, elle se prolonge, mais est mortelle.

Si l'on veut bien se rapporter à notre mémoire du 11 juin 1930, on verra que, sauf un cas : *Pylade*, dont la maladie a évolué en 97-98 jours, le temps moyen de l'évolution du nagana expérimental du chat, est de 42-43 jours. Mais, cette évolution peut être beaucoup plus rapide et réduite à 18 jours. Dans une expérience qui n'est pas rapportée dans notre note de juin 1930, et qui concerne un animal (*Pompée*) de 3 k. 080, la maladie a duré 31 jours.

Notre attention avait été vivement attirée par les phénomènes de guérison spontanée ou de prolongation de maladie, observés sur des chats se trouvant dans les conditions indiquées ci-dessus. Nous avons pensé que peut-être on se trouvait en présence, dans ces cas particuliers, d'une diminution de virulence, subie par la cellule parasite dans le milieu humoral des animaux infectés. Il convient de dire qu'une diminution de virulence de notre virus n'a jamais été constatée par nous sur des animaux non traités. Nous avons donc recherché systématiquement, s'il était possible de rencontrer une diminution de virulence du virus, chez les animaux qui, traités par le 309, mais redevenus sensibles au *Tr. Brucei*, présentaient une maladie de longue durée. Les exemples suivants prouvent que cette diminution de virulence peut se constater dans nos conditions expérimentales.

Exemple I. — **Lohengrin**, chat mâle, 3.300 gr. reçoit 0 gr. 04 de 205 Bayer-309 Fourneau par kilogr., sous la peau, le 11 décembre 1929. L'animal subit une infection le 10 avril 1930, une seconde le 16 mai 1930.

La souris G reçoit sous la peau du sang de *Lohengrin*, quelques heures après la mort de ce chat; on passe le virus de G à des souris H. I. J. K. L sous la peau.

		G	H	I	J		J	K	L
Novembre	7	0				Decembre	16	0	↓
1930	9	0				1930	17	0	
	10	0					18	0	0
	11	0					19	0	1
	12	0					20	0	
	14	0					21	0	
	15	0					22	0	+++
	16	0					23	0	+++
	17	10					24	0	+++
	18						25	0	++
	19	50	↓				26	0	0
	21	10					27	0	0
	22	+	0				28	0	0
	23	+	0				29	++	0
	24	++	0				30		⚡
	25	⚡	0				31	++	0
	27		½			Janvier	1		
	28		4			1931	2	+++	0
	29		++				3		0
	30		+				4		
Décembre	1		+++	↓			5	++	0
1930	2		+++	0			6		
	3		+++	0			7	+++	
	4		+++	0			8		
	5		+++	+			9	⚡	0
	6		⚡	10			10		
	7			++			11		
	8			++	↓		12		0
	9			++			13		0
	10			++	0		14		0
	11			+++	5		15		0
	12			+++	20		16		⚡
	13			+++			17		sans
	15			⚡	++				trypan.

une troisième le 20 juin de la même année. Les infections sont faites par voie péritonéale avec 1 cc. de sang de souris, riche en parasites. Seule, la troisième infection, le 20 juin 1930, est positive. L'animal fait une série de crises sanguines. Il meurt le 7 novembre 1930, soit 135 jours après l'infection positive. Une série d'infections de souris avec du sang de cet animal, au cours de l'évolution de la maladie, a donné les résultats suivants :

a) Le 23 septembre 1930, l'animal ne présente pas de trypanosomes dans son sang, on passe néanmoins celui-ci à une souris A. Cette souris est infectée par ce sang. Les 1, 3 et 8 octobre, son liquide sanguin est envahi. Après une rémission, on note que du 13 au 22 octobre, cette souris de passage fait une dernière crise de 10 jours de durée avec trypanosomes très nombreux dans le sang. Elle succombe le 23, soit 30 jours après l'infection.

Le sang de cette souris, passé à deux autres animaux, alors qu'il est riche en trypanosomes, provoque des infections de durée relativement normale, mais toutefois légèrement prolongée, 5 jours au lieu de trois jours.

b) Le 14 octobre 1930, alors que le sang du chat *Lohengrin* contenait de nombreux trypanosomes (20 par champ), on infecte avec ce sang une souris B. Cette dernière fait une première crise du 20 au 25 octobre. Les trypanosomes disparaissent du 25 au 30, ils réapparaissent le 30. La souris meurt le 8 novembre, soit 25 jours après le passage. Le 30 octobre, une souris neuve est infectée avec du sang de la souris B. La souris de passage prend l'infection le 3 et meurt le 10. Donc, cette deuxième souris de passage montre également une évolution retardée.

c) Le 7 novembre, le chat *Lohengrin* meurt. On prélève du sang et de l'humeur aqueuse, et on infecte la souris G. Cette souris fait une incubation de 10 jours et une maladie de 8 jours. Le passage de G sur souris H, montre une incubation de trois jours et une évolution de 10 jours. Le passage de H sur souris I montre une incubation de deux jours et une évolution de 10 jours. Le passage de I sur souris J montre une incubation de 4 heures et une évolution de 28 jours avec, à partir du 4^e jour, 13 jours sans trypanosomes dans le sang, puis rechute. (Voir tableau ci-contre p. 114).

Le passage de J sur K donne une incubation de deux jours, et une évolution de 26 jours, cet animal meurt d'ailleurs sans trypanosomes, après 21 jours de stérilisation apparente du sang. Par contre, le passage de K sur L, donne une incubation de 48 heures et une maladie normale de 3 jours. Nous n'avons pas continué les passages. On trouvera dans le tableau suivant le schéma de cette expérience.

Exemple II. — **Nez-Gris**, chat mâle, 1 k. 650. Reçoit le 3 juillet 1929, sous la peau, un centigramme $\frac{1}{2}$ de 309 par kilogr. Deux infections massives à T. Brucei sont négatives. La troisième infection ef-

La souris A reçoit sous la peau quelques gouttes d'humeur aqueuse du chat *Nez-Gris*, quelques heures après la mort de cet animal. En partant de A, on infecte successivement B, C, D, E, F sous la peau.

Evolution des infections	A	B	Evolution des infections	B	C	D	E	F
Février 1930			Mars 1930					
10	0		16	0	↓			
12	0		17	0				
14	0		18	1				
15	0		19	✠	0			
16			20		0			
17	++		21		0	↓	↓	
18	+++		22		0			
19	0		23			↓	↓	
20	0		24		++	0	0	
21	0		25		✠	0	0	
22	0		26			10	3	↓
24	++		27			++	++	0
25	2		28			✠	+++	0
26	0		29				✠	0
27	0		30					5
28	0		Avril 1930 1					✠
Mars 1930								
1	0							
2	0							
3	3	↓						
4	1	0						
5	3	0						
6	2	0						
7	50	0						
8	2	0						
10	2	1						
11	+++	++						
12	✠	0						
14		0						

fectuée le 21 octobre, soit 110 jours après l'injection préventive, est positive. L'animal meurt de son nagana, le 10 février 1930. L'évolution de la maladie mortelle a duré 112 jours. Au moment de l'autopsie, on infecte une souris sous la peau avec de l'humeur aqueuse. L'infection est faite largement. L'examen direct ne montre pas de trypanosomes dans l'humeur aqueuse. Après une série de présences et de disparitions de trypanosomes dans son sang, la souris meurt le 12 mars ; *l'évolution de l'infection a duré 32 jours.*

Quelques gouttes du sang de cette souris, contenant des trypanosomes (2 par champ) sont passées le 4 mars 1930, sur une autre souris. Celle-ci fait une maladie qui *dure 15 jours*. Le 18 mars, un passage du sang de la seconde souris à une troisième, provoque une maladie qui *dure 7 jours*. Les passages ultérieurs déterminent des infections d'évolution normale.

Le schéma de ces expériences est donné dans le *tableau p. 116*

Exemple III. — Il s'agit ici d'une souris ayant reçu, le 18 décembre 1929, par la voie veineuse, 0 gr. 00005 de 309 à titre préventif. Elle est infectée le 21 par voie veineuse, avec du Nagana. Elle présente des trypanosomes les 22 et 29 décembre (2 par champ), puis les 9, 11, 18 et 30 janvier 1930. L'infection sanguine est d'intensité très variable. C'est ainsi que le 9 janvier, on comptait 1 trypanosome sur 2 champs ; le 11 janvier, 40 trypanosomes par champ, 25 par champ le 18 janvier et seulement 1 le 30 janvier. Depuis le 31 janvier, l'animal ne présente plus de parasites, il est guéri définitivement. Il a été conservé jusqu'en fin février.

Exemple IV. — Il s'agit ici encore d'une souris ayant reçu le 31 octobre 1928, 0 gr. 0003 de 309 préventif, par voie veineuse. Elle est infectée le 14 novembre, avec du nagana. C'est seulement le 3 décembre que l'on voit apparaître des trypanosomes dans l'humeur sanguine, on compte ce jour 1 trypan sur 10 champs, l'animal fait une évolution lente et meurt le 14 décembre, après une série d'apparitions et de disparitions de trypanosomes dans son sang. A cette date, notre attention n'était pas encore attirée sur ces diminutions de virulence et, pour cette souris, le passage n'a pas été fait.

Conclusion. — On peut conclure de ces faits, dont l'observation nous a été rendue possible par l'examen constant et prolongé de nos animaux d'expérience, que : après un traitement préventif par le 205 Bayer — 309 Fourneau, encore que les animaux aient perdu leur état réfractaire, on peut néanmoins, dans certains cas, observer une suite de celui-ci. Cette prolongation de l'action du produit prémunisant se caractérise par une diminution de la virulence du trypanosome infectant, *Trypanosoma Brucei*, en l'espèce. Cette diminution de virulence peut être telle que l'on constate soit la guérison spontanée, soit une prolongation remarquable

de l'évolution de la maladie. D'une façon habituelle, la virulence normale du virus infectant se récupère au second passage, mais il n'en est pas toujours ainsi : il peut arriver même (cas des souris G. H. I. J. K.) que la virulence paraisse aller en s'affaiblissant sur des souris de passage. Toutefois, elle peut se rétablir brusquement.

La diminution de virulence, pour des souris de passage du virus provenant de chats ayant fait une maladie après un état réfractaire provoqué par le 309, ne se constate pas toujours. On peut, en effet, se trouver en présence d'un Nagana à lente évolution dont le virus est de virulence normale pour la souris.

C'est donc exceptionnellement que l'on observe les faits que nous venons de signaler. Ils n'en sont pas moins importants puisqu'ils apportent le fait expérimental, susceptible de nous renseigner sur la raison d'un état clinique particulier.

Nous avons vu dans les pages qui précèdent que la longue durée d'une évolution de nagana expérimental, chez le chat, celui-ci ayant reçu primitivement une dose de 309 prémunisante, coïncide parfois avec la diminution de virulence du virus. Pourquoi cette diminution de virulence du virus dans les cas ci-dessus ?

Reprenons les données du problème. Il s'agit de la modification que subit un virus neuf, dans son invasion d'un organisme supérieur imprégné à une époque plus ou moins éloignée :

1. — D'un produit chimique prémunissant et

2. — D'un antigène homogène introduit à doses massives par des infections non infectantes. Le virus se trouve donc, croyons-nous, en présence de deux facteurs antagonistes : *a*) les anticorps spécifiques qui, par leur quotité — nous le savons par expérience — sont incapables d'empêcher l'infection (tout au plus peuvent-ils la retarder et, lorsqu'elle est acquise, imprimer à l'infection son allure cyclique) et *b*) des traces impondérables du produit chimique immunisant, insuffisantes à toute prémunition. Séparés, chacun de ces facteurs est inopérant. Nous sommes donc conduits à admettre que le prolongement inhabituel de la maladie (par atténuation de la virulence du microbe) et même sa guérison spontanée, s'expliquent par la conjugaison des deux facteurs en question. Par quel mécanisme l'action de l'un se conjugue-t-elle à celle de l'autre ? Nous ne le savons pas. On peut supposer toutefois, entre autres hypothèses possibles, que l'un des deux mordance la cellule à l'action du second, ou bien encore modifie la perméabilité cellulaire de telle façon que la cellule parasite devienne hypersensible, soit à l'anticorps spécifique, soit au produit chimique.

L'expérimentation vérifie l'hypothèse de l'interpénétration des deux facteurs : anticorps spécifique et produit chimique.

Insuffisants l'un et l'autre quand ils agissent séparément, leur couple, pour un sérum donné et une dose adéquate de 309 Bayer-309 Fourneau, est efficace. De cette action synergique nous apportons la démonstration dans les expériences suivantes. Ces expériences sont schématisées dans les tableaux joints. Dans les lignes qui suivent, nous procédons à la lecture de ces tableaux et à leur interprétation.

Dans le tableau 1, nous avons schématisé l'expérience qui montre que du sérum de lapin normal, additionné de 309, quand il est injecté à une souris infectée par Tr. Brucei, est inefficace. Cette expérience constitue l'expérience témoin fondamentale. Le sérum employé dans cette expérience est celui d'un lapin normal, saigné aseptiquement le 17 Novembre. Le sérum est décanté le lendemain de la saignée, puis chauffé 30 minutes au bain-marie à 55°.

Les souris furent infectées le 24 Novembre 1930, par la voie veineuse ; elles ont été traitées le 25.

La solution de 309 est faite dans l'eau salée à 9,2 ‰, elle contient 0 gr. 00005 par cent. cube, soit 0 gr. 000005 par dixième de centimètre cube. La dose de 309 mélangée à des quantités variables de sérum n'a jamais dépassé, dans toutes nos expériences à 0 gr. 000.015 pour une souris de 20 grammes.

Dans tous les cas, le mélange des principes actifs était dilué avec quantité suffisante d'eau salée pour faire 1 centimètre cube par 20 grammes de souris. Cette observation s'applique à toutes nos expériences.

TABLEAU I.

A la lecture de ce tableau, on constate que :

1) L'addition de 309 (0 gr. 000015) à des quantités variables, même importantes (0 cc. 5 - 0 cc. 7) de sérum normal, est tout à fait inefficace.

2) L'addition de 309 au sérum normal *diminue* l'activité trypanocide propre du 309. *

Expériences II et III.

Dans ces deux expériences, le sérum employé provient d'un lapin nagané le 23 septembre, saigné à blanc le 3 octobre, le sérum est décanté le 4, et chauffé 30 minutes à 55°. La solution est identique à celle de l'expérience I. Le sérum était conservé à la glacière. Ce sérum que nous appellerons sérum A. était relativement actif, il était capable, à la dose de 0 cc. 7 pour une souris de 20 gr. de blanchir les souris infectées pendant huit jours, mais ne les guérissait pas.

(*) Voyez les tableaux à la fin du chapitre VII

Dans l'expérience II, nous nous sommes servie du sérum A. pur : dans l'expérience III, du même sérum dilué avec 50 % de son volume d'eau salée.

La lecture du tableau II montre que la stérilisation de souris naganées est obtenue sans aucun doute avec 0 cc. 4 de sérum pur additionné de 0 gr. 000015 de 309. La lecture du tableau III nous permet d'observer, d'autre part, que cette même dose de 309 est encore active avec 0 cc. 2 de sérum A., dilué à 50 %. Dans le même tableau III, on observera qu'une souris injectée avec 0 gr. 000.02 a été stérilisée de ses trypanosomes sans addition de sérum au 309. C'est là un fait tout à fait exceptionnel.

Des expériences II et III, il faut conclure qu'une trace de 309, soit : 0 gr. 000.015 égale au quart de la dose curative 100 % incapable d'agir, sauf tout à fait exceptionnellement, par elle-même, peut, agissant en même temps que 0 cc. 3 de $\frac{S}{2}$ d'un sérum spécifique, provoquer la stérilisation d'organismes de souris infectées par Tr. Brucei.

TABLEAUX 2 et 3.

Expériences IV et V

Dans les expériences IV et V (voir *tableaux 4 et 5*), il s'agit d'un sérum, sérum B. provenant d'un lapin nagané le 14 nov. 1930, saigné à blanc le 26. Ce sérum est décanté le 27 et chauffé 30 minutes à 55°. Il s'était montré particulièrement curatif à lui seul. Pour exécuter dans de bonnes conditions expérimentales les expériences d'action synergique, nous avons été obligée de le diluer au tiers de son volume avec le soluté physiologique de NaCl à 9,2 ‰. Le tableau IV montre l'action de ce sérum dilué au tiers, employé seul contre des infections de souris naganées. Le tableau montre qu'une dose de 0 cc. 5 de $\frac{S}{3}$, injectée à une souris naganée de 24 h. par voie veineuse, a pu faire disparaître les trypanosomes du sang circulant, pendant 21 jours, soit du 15 janvier jusqu'au 4 février 1931, la rechute se produisant le 5 février. On observera, d'autre part, qu'une dose double de celle-ci, soit 1 cc. de $\frac{S}{3}$, n'a blanchi la souris traitée que pendant quatre jours. C'est là un fait qui n'est pas exceptionnel. En effet, nous avons vu plusieurs fois des quantités relativement importantes de sérum développer moins d'action curative que des quantités notablement inférieures. Ce résultat est encore visible non seulement avec le sérum dilué de moitié, mais quelquefois avec le sérum pur. Nous nous contentons simplement de signaler cette observation qui mériterait une étude toute spéciale. Quoi qu'il en soit, pour déterminer l'action synergique de ce sérum B. agissant en même temps que notre dose habituelle de 309, soit 0 gr. 000.015 pour une souris de 20 gr., nous avons choisi la dose de 0 cc. 1 de la di-

lution au tiers du sérum B. qui, employée seule, blanchit seulement la souris pendant quatre jours. On observera ce fait dans le tableau IV et l'on verra dans le tableau V le résultat de l'action synergique de 0 cc. 1 du sérum B. au tiers et de 0 gr. 000.015 de 205 Bayer—309 Fourneau. Quoique moins nette peut-être que dans les expériences II et III, cette action synergique est encore ici indiscutable.

Expériences VI et VII

Cette expérience concerne le sérum C. Le sérum C provient d'un lapin nagané comme le précédent le 14 novembre, saigné le 26, le sérum a été décanté le 27 et chauffé au bain-marie à 55°, pendant 30 minutes. Le tableau VI a pour but de déterminer les propriétés curatives de ce sérum. Dans le tableau VII, nous établissons l'action synergique de la dose choisie du sérum, c'est-à-dire 0 cc. 3 (sérum non dilué) et de notre dose standard de 309, soit 0.000.015. Il nous paraît inutile d'insister sur la lecture de ce tableau qui démontre d'une façon péremptoire l'action synergique réalisée par le mélange.

Expérience VIII

Cette expérience a été effectuée avec le sérum A.

Nous désirions savoir avec cette expérience, si une dose de 309 inférieure à notre dose standard, soit 0.000.01 au lieu de 0.000.015 pouvait être efficace lorsque la quantité de 309 diminuant, celle du sérum augmentait. Il suffit de comparer les tableaux : II, III et VIII pour observer qu'un tel remplacement ne peut pas être effectué avec succès. Autrement dit, pour que l'action synergique du sérum spécifique et du corps chimique puisse se réaliser, il paraît nécessaire que le sang renferme une dose à peu près fixe de 309, la quantité d'anticorps spécifique pouvant être au contraire très variable. A ce sujet, il faut lire en particulier le tableau III, où l'action synergique est manifeste, tant que la quantité de 309 est égale à 0.000.015, celle du sérum pouvant être égale seulement à 0 cc. 1 de $\frac{S}{2}$. Au contraire, quand la quantité de 309 diminue, celle du sérum augmentant, l'action synergique disparaît.

Conclusions. — De ces expériences il faut conclure que dans les conditions où, nous nous sommes placés :

1. — L'addition d'une fraction de la dose curative 100% de 205 Bayer — 309 Fourneau, soit en l'espèce $\frac{0.000.015}{0.000.06} = \frac{1}{4}$ à du sérum spécifique, ce dernier étant en quantité suffisante pour stériliser une souris infectée de Tr. Brucei, permet la stérilisation de cet organisme.

2. — Il semble nécessaire que le taux de 309 ne soit pas inférieur à $\frac{DC}{4}$, le taux d'une part et, d'autre part, la valeur trypanocide du sérum pouvant, au contraire, varier, dans des limites relativement larges.

3. — Que l'action couplée du sérum et du 309 puisse être qualifiée d'action synergique, terme qui définit en pharmacodynamie, non pas une addition de propriétés, mais la multiplication de celles-ci, nous paraît donc justifiée. Il suffit de constater d'ailleurs que la présence d'une quantité aussi minime que celle de 0 cc. 1 de la dilution au tiers d'un sérum spécifique (sérum C), peut multiplier par 4 le rapport $\frac{C}{T}$ du 309, pour que notre interprétation soit justifiée. Dans les expériences ci-dessus, le rapport $\frac{C}{T}$ de 309 qui est habituellement égal à $\frac{0,000.06}{0,01} = \frac{1}{166}$ devient : $\frac{0,000.015}{0,01} = \frac{1}{664}$.

Voir dans les pages qui suivent les tableaux détaillant les expériences du Chapitre VII.

Expérience I

TABLEAU I

ACTIVITÉ DU SÉRUM DE LAPIN NORMAL ADDITIONNÉ DE 309,
 SUR LE NAGANA

POIDS des souris	Trypan. par champ	Doses injectées en dixièmes de cc.		26 Nov.	27 Nov.	28 Nov.	29 Nov.	30 Nov.	1 Déc.	2 Déc.	3 Déc.
		Sérum	309								
15,5	3-4	3	3	0	1	0	1		+++	+	
15,4	3-4	4	3	1/5	1-2	++	+				
15,2	6-8	5	3	1-2	++	+++	+				
15,5	6-8	6	3	1-2	+						
15	6-8	7	3	1	10	++	++		+		
14,8	8-10	3	2	20	++	+					
14,8	6-8	4	2	50	++	+					
14,1	6-8	5	2	30	++	+++	+				
15,2	5-6	6	2	30	+++	4					
15,4	6-8	7	2	50	+						
15,3	6-8	3		++	+						
14,6	3-4	4		++	+						
13,8	8-10	5		++	+						
15	8-10	6		++	+						
14,9	4-5	7		++	+						
14,9	5-6		3	0	1/5	10	0		1	30	+
14,9	5-6		3	0	1/2	0	0		++	+	
15,5	6-8		2	0	5-6	++	+				
14,7	6-8		2	0	2-3	15	++		+		
14,6	5-6	Témoin		++	+						

Les souris infectées par voie veineuse le 24 novembre 1930, ont été traitées le 25.

Chacune d'elles a reçu dans la veine, 1 cc. pour 20 gr.

Le sérum provient d'un animal normal saigné le 17 novembre ; ce sérum a été chauffé 30 minutes
 au bain-marie à 55°.

La solution de 309 contient 0 gr. 000.05 par cc. (0 cc. 3 = 0 gr. 000.015 ; 0 cc. 2 = 0 gr. 000.01)

Chaque souris reçoit toujours les principes actifs dilués dans q. s. de NaCl à 9,2‰ pour faire 1 cc

Expérience II.

TABLEAU II.
ACTIVITÉ DU SÉRUM DE LAPIN NAGANÉ + 309, SUR LE NAGANA (Sérum A).

POIDS des souris	Trypan. par champ	Dose injectée en dixième de cc.			9 Nov.	10 Nov.	12 Nov.	13 Nov.	14 Nov.	15 Nov.	16 Nov.	17 Nov.	19 Nov.	21 Nov.	22 Nov.	23 Nov.	∞
		Sérum	309														
16 g.	5	3				+ +											
14,4	5	4				+											
15,7	6	5				+											
15,5	6	6				+											
14,8	6	7				+											
15,3	5	3	3		0	0	0	50	++	sans trypanosomes							
16,8	4	4	3		0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0
14,7	4	5	3		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	5	6	3		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14,8	6	7	3		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	sans tryp.
14,5	5		3		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15,4	4		3		0	0	0	0	10	+	+						0
15,4	4		3		0	0	0	+	+								
15,4	4		3		1/5	1/20	+	+	+								
16	6		Témoin				1-2	+	+								
14,5	6		Témoin					+	+								

Les souris infectées le 3 novembre 1930 ont été traitées le 4. Chacune d'elles a reçu dans la veine 1 cc. pour 20 grammes.

Le sérum provient d'un lapin nagané le 23 septembre, saigné à blanc le 3 octobre ; il a été chauffé 30 minutes à 55°.

La solution de 309 contient 0 gr. 000.05 par cc., (soit 0 cc. 3 = 0 gr. 000. 015).

Expérience III.

TABLEAU III.

ACTIVITÉ DU SÉRUM DE LAPIN NAGANÉ + 309, SUR LE NAGANA (Sérum A).

POIDS des souris	Trypan. par champ	Dose injectée en dixièmes de cc.		18 Oct.	19 Oct.	20 Oct.	21 Oct.	22 Oct.	23 Oct.	24 Oct.	25 Oct.	27 Oct.	28 Oct.	29 Oct.	31 Oct.	7 Nov.	10 Nov.	12 Nov.	13 Nov.	15 Nov.	∞
		Sérum ½	309																		
15,7	6	1		0		1/10	2-3	++	+++	✱	++										
15,1	6	2		0		0	1-2	++	+++	✱											
15,7	8	3		0		0	0	++	+++	3-4	++										
15,2	8	4		0		0	0	1/5	0	1/10		✱									
15,2	6	5		0		1/20	1-2	30	✱	0	0										
16	6	1	4	0		0	0	0	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0
14,8	10	2	3	0		0	0	0	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0
14,3	8	3	2	0	✱	sans trypan.		++	✱		✱			0	0						
15,6	8	4	1	0		1/10	5-6	++	++	++											
16,2	8	5		0		0	2-3	++	++												
14,5	6			++		✱															
14,1	10		1	++		✱															
14,4	10		2	++		✱	1/3	20	++	✱	++										
15,4	6		3	0		0	0	0	0	1	++										
15,2	10		4	0		0	0	0	0	0	0	✱		0	0	0	0	0	0	0	0
14,8	8		5	0		0	0	0	0	0	0	0	5-6	✱	✱	0	0	0	0	0	0
16,3	10			++		✱															

Les souris infectées par voie veineuse le 16 octobre 1930, ont été traitées le 17. Chacune d'elles a reçu dans la veine 1 cc. pour 20 grammes.

Le sérum provient d'un lapin nagané le 23 septembre, saigné à blanc le 3 octobre, il a été chauffé 30 minutes au bain-marie à 55°, puis dilué au ½ au moment de l'emploi, dans de l'eau physiologique.

La solution de 309 contient 0 gr. 000.05 par cc.

Expérience IV

TABLEAU IV

ACTIVITÉ DU SÉRUM DE LAPIN NAGANÉ, DILUÉ AU 1/3, SUR LE NAGANA (Sérum B)

POIDS des souris	Trypan. par champ	Dose injectée en 10 ^e de cc. Sérum au 1/3	15 Janv.	16 Janv.	17 Janv.	19 Janv.	20 Janv.	21 Janv.	22 Janv.	23 Janv.	24 Janv.	26 Janv.	31 Janv.	2 Fév.	3 Fév.	4 Fév.	5 Fév.	6 Fév.	7 Fév.	8 Fév.
13,6	8	1	0	0	0	1-2	10	+												
15	8	2	0	0	0	0	0	0	5-6	++	✱									
13,8	6	3	0	0	0	0	0	1	++	++	✱									
15,4	6	4	0	0	0	6-8	++	+	++	++										
14,4	8	5	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1-2	++		
15,8	5	6	0	+	0	sans trypan.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			✱	
14,7	5	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	++						
14,4	5	8	0	0	0	0	0	0	2-3	++	++	+	0							
14,7	5	9	+	0	0	0	0	0												
13,7	5	10	0	0	0	50	+					✱								
15,1	8	Témoin	++	+	0															

Le sérum provient d'un lapin nagané le 14 novembre 1930, saigné le 26 novembre. Le sérum, décanté le 27, chauffé 30 minutes à 55°, a été conservé à la glacière.

L'infection des souris est pratiquée, comme toujours, par voie veineuse. Le sérum est dilué dans le soluté chloruré sodique à 9,2 0/00.

Expérience V

TABEAU V

ACTIVITÉ DU SÉRUM DE LAPIN NAGANÉ DILUÉ AU 1/3+309 SUR LE NAGANA (Sérum B)

POIDS des Souris	Trypan. par champ	Dose injectée en dixièmes de cc.		18 Fév. 1931	19 Fév.	20 Fév.	21 Fév.	23 Fév.	24 Fév.	25 Fév.	26 Fév.	27 Fév.	28 Fév.	2 Mars	3 Mars	4 Mars	5 Mars	6 Mars	∞
		sérum 1/3																	
		1	309																
19,1	3-4	1	3	0	0	0	0	0	1-2	++	+	1-2	++			0	0	0	
17,8	6	1	3	0	0	0	0	0	0	0	50	++	+			0	0	0	
17,6	3	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	
17,3	4	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	
18	1/10	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	
16,9	4	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	
17	6		3	0	0	0	0	0	0	1-2	++	+	0		++	+			
17,6	5		3	0	0	0	0	+	0	sans tryp.	++	+	0		++	+			
16,5	8	1		0	0	0	3-4	+											
17,5	8	1		0	0	0	6-8	+											
16,6	5		Témoin	++	+	0		+											

Même sérum que dans l'expérience IV. Mêmes conditions d'infection des souris. Traitement pratiqué comme dans les expériences précédentes.

Expérience VI

TABLEAU VI

ACTIVITÉ DU SÉRUM DE LAPIN NAGANÉ SUR LE NAGANA (Sérum C) DE LA SOURIS

POIDS des souris	Trypan. par champ	Dose injectée en dixièmes de cc. sérum	5 Déc.	6 Déc.	8 Déc.	9 Déc.	10 Déc.	11 Déc.	12 Déc.	13 Déc.	15 Déc.	16 Déc.	17 Déc.	18 Déc.	∞
15,9	1-3	1	0	0	0	0	++	+++	+						
15,2	4	2	0	0	0	++	++	+	+						
14,9	5	3	0	1/5	+	+	++	+	+						
14,5	6	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14,6	4	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14,7	4	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16,1	5	10	1/50	0	++	++	++	++	+						
14,7	3.	Témoin	++	++	+	+	+	+	+						

Les souris infectées le 3 décembre 1930, ont été traitées le 4. Chacune d'elles a reçu dans la veine 1 cc. pour 20 gr.

Le sérum provient d'un lapin nagané le 14 novembre, saigné à blanc le 26 novembre. Il a été chauffé 30 minutes au bain-marie à 55°.

On ajoute quantité suffisante d'eau salée à 9,2 0/00 pour 1 cc.

Dans le tableau la "→" indique le passage de souris ayant reçu 0 cc. 5 de sérum à une autre souris. Les résultats d'examen du sang de cette souris sont indiqués sur la ligne suivante.

Expérience VII

TABLEAU VII

ACTIVITÉ DU SÉRUM DE LAPIN NAGANÉ + 309 SUR LE NAGANA (Sérum C)

POIDS des souris	Trypan. par champ	Dose injectée en dixièmes de cc.		17 Déc.	18 Déc.	19 Déc.	20 Déc.	22 Déc.	23 Déc.	24 Déc.	26 Déc.	27 Déc.	29 Déc.	30 Déc.	31 Déc.	∞
		Sérum	309													
13,8	8	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15,2	5	3	3	0	0	0	+	0	0	8-10	+	0	0	0	0	0
15,7	10	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+
14,2	8	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
14,2	6	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
15,8	5	3	0	0	0	0	1/5	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15,2	8	3	3	0	0	0	0	0	+	1-2	+	+	+	+	+	+
15,7	3	Témoin		10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Les souris infectées le 15 décembre 1930, ont été traitées le 16. Chacune d'elles a reçu dans la veine 1 cc. pour 20 grammes.

Le sérum provient d'un lapin nagané le 14 novembre saigné à blanc le 26. Il a été chauffé 30 minutes au bain-marie à 55°.

La solution de 309 contient 0 gr. 000.05 par cc. (soit 0 cc. 3 = 0 gr. 000.015). Les dilutions sont faites avec NaCl à 9,2 0/00.

Expérience VIII

TABLEAU VIII

ACTION DU SÉRUM DE LAPIN NAGANÉ + 309 SUR LE NAGANA (Sérum A.)

POIDS des souris	Trypan par champ	Dose injectée en dixièmes de cc.		19 Nov.	20 Nov.	21 Nov.	22 Nov.	24 Nov.	25 Nov.
		sérum	309						
16,9	10	3	2	0	0	0	1/5	+++	⦿
15,6	12	4	2	0	0	0	1	++	⦿
15,2	10	5	2	0	0	0	0	++	⦿
15,4	15	5	2	0	0	0	1	⦿	
16,2	15	5	2	⦿					
16,6	12	5		⦿					
16	12		2	10	++	⦿			
16,1	12	Témoin		++	⦿				

Les souris infectées le 17 novembre 1930 ont été traitées le 18. Chacune d'elles a reçu dans la veine 1 cc. pour 20 gr.

Le sérum provient d'un lapin nagané, saigné à blanc le 3 octobre, il a été chauffé 30 minutes au bain-marie à 55°.

La solution de 309 contient 0 gr. 000.05 par cc. (soit 0 cc. 2. = 0 gr. 000.01).

ERRATA

p. 99 - 8^e Colonne - Ligne 3 - au lieu de *guérison* - lire = POSITIVE.

p. 121 - Conclusions, ligne 36 - au lieu de *suffisante* - lire = ... ce dernier étant en quantité INSUFFISANTE pour stériliser une souris...»

CHAPITRE VIII.

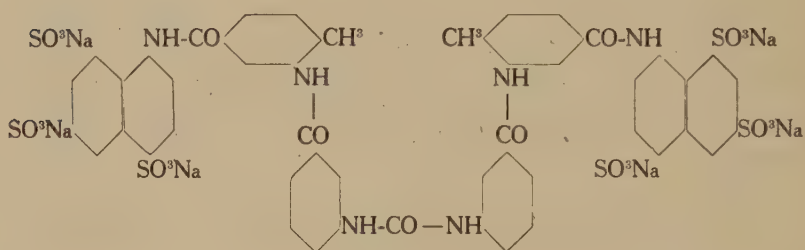
CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1^o Dans ce travail, nous apportons les résultats de notre étude sur l'infection expérimentale de la souris et du chat par les *Trypanosoma Brucei*, *T. Evansi*, *T. equiperdum*.

Notre étude a porté d'une façon toute particulière, sur le Nagana (Tr. Brucei) du chat. Nous avons choisi cet animal en raison de l'action constante, mortelle, exercée par notre souche de *Trypanosoma Brucei* sur ce Mammifère. D'autre part, les symptômes cliniques de l'infection expérimentale du chat par *Trypanosoma Brucei* sont tels, que cette infection est nettement caractérisée, et que son évolution, dont la durée varie entre 18 et 98 jours dans nos exemples, permet, non seulement une étude clinique très approfondie, mais encore une étude thérapeutique soigneuse.

Dans les chapitres I et II de notre mémoire, sont rapportées en détail ces premières recherches. Nous croyons que l'étude du Nagana expérimental du chat, qui n'avait jamais été faite d'une façon systématique avant nos propres travaux, désigne cet animal comme réactif de choix, dans l'étude du Nagana expérimental d'un petit mammifère.

2^o. Notre étude du Nagana expérimental du chat, nous a servi ultérieurement de base fondamentale, pour établir nos expériences relatives à la thérapeutique *curative* et à la thérapeutique *préventive* du Nagana expérimental, par l'urée du méta-amino-benzoyl-paraméthyl-méta-amino-benzol-aminonaphtalène-trisulfonate de sodium 4-6-8., urée complexe, couramment désignée comme : 205-Bayer en Allemagne et 309-Fourneau, en France.



3^o Nous avons confirmé les travaux des premiers auteurs (MAYER et ZEISS), qui ont vu ce produit exercer une action curative et même une action préventive, sur certaines Trypanosomiasis expérimentales. Nous avons défini les doses curatives et préventives pour les Trypanosomiasis expérimentales à Tr. Brucei, Tr. Evansi, Tr. equiperdum de la souris. Sur ces différents virus, l'action *curative* est exercée par la dose de 0 gr. 000.06 pour une souris de 20 gr. en injection intraveineuse. La guérison est obtenue dans 100 % des cas. Chez le chat infecté par Tr. Brucei, pour obtenir une guérison certaine de cette infection, il faut injecter un minimum de 0 gr. 006 à 0 gr. 007 par kilogr., et sous la peau.

4^o Chez les souris, l'action *préventive* est observée par nous à partir de la dose de 0 gr. 0001 injectée par

voie veineuse, pour une souris de 20 grammes, dans les trois infections désignées ci-dessus. L'action préventive augmente avec la dose, d'une façon régulière jusqu'à 0 gr. 000.6, irrégulièrement à partir de cette dose. Tout se passe comme si une certaine saturation des humeurs, pour l'urée complexe, étant obtenue, l'excès de produit prémunisant est éliminé pendant le stade de prémunition. Son excès est donc, par conséquent, tout à fait inutile.

5° Chez le chat, l'action *préventive* contre l'infection à *Trypanosoma Brucei* est extrêmement nette. L'état réfractaire à ce virus peut atteindre 4 à 5 mois pour une dose de 0 gr. 04, injectée par voie sous-cutanée et par kilogr.

6° Dans notre chapitre VI, nous avons étudié, d'une façon spéciale, quelle était l'influence des infections répétées et massives avec *Trypanosoma Brucei*, sur l'état réfractaire, obtenu chez le chat, par injection de l'urée complexe étudiée par nous. Nous avons vu que l'influence de celle-ci était vraisemblablement capable de diminuer l'état réfractaire.

7° Dans ces conclusions générales, nous devons ajouter qu'il ressort également de notre travail que : même quand un chat préalablement injecté de l'urée complexe à titre préventif, a perdu l'état réfractaire pour *Trypanosoma Brucei*, déterminé par le produit chimique, il est encore possible de reconnaître une suite à cet état réfractaire. Cette prolongation de l'action du produit prémunisant se manifeste par la longueur de la maladie. Celle-ci en effet, peut se prolonger pendant 110 à 120 jours, alors que chez les animaux normaux, la durée moyenne de la maladie présentée par nos douze témoins, est de 42

jours, avec une durée minima de 18 jours et une durée maxima de 98 jours.

8° Ces derniers résultats ont orienté nos recherches vers l'étude du mécanisme de cette prolongation de l'infection, chez les animaux qui, antérieurement prémunis grâce à l'injection préventive de 309 Fourneau, contre l'infection à *Trypanosoma Brucei*, avaient perdu leur état réfractaire. Nous avons vu que, dans certains cas, on constatait nettement une diminution de virulence de *Tr. Brucei*. Cette diminution de virulence, nous ne l'avons jamais observée chez les témoins, nous devons l'attribuer à l'action particulière du produit chimique combinée à celle des anticorps spécifiques, élaborés au cours de l'infection.

9° Nous avons fait la preuve, dans notre chapitre VII, que des traces de 309-Fourneau, inactives par elles-mêmes, couplées avec une quantité minime, également inactive, de sérum spécifique, étaient susceptibles de provoquer la stérilisation de souris, infectées par *Trypanosoma Brucei*. Il s'agit ici d'un phénomène de synergie, dont on trouve maints exemples en pharmacodynamie, mais dont jusqu'ici la thérapeutique chimique ne paraît pas s'être spécialement préoccupée.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
H. COUTIÈRE

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
RADAIS

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

CHAPITRE IX.

BIBLIOGRAPHIE

- Hændel et Joetten.** — Ueber Chemotherap. Versuche mit Bayer 205, einem neuen trypanoziden Mittel von besonderer Wirkung. *Berl. Klin. Wochenschrift*, 1920, p. 35.
- Mayer et Zeiss.** — Versuche mit einem neuen Trypanosomenheilmittel (Bayer 205) bei Menschen und tierpathogenen Trypanosomen. *Archiv. für Schiffs- und Trop. Hyg.*, 1920, 24, 9.
- Weichbrodt.** — Bayer 205. *Berl. Klin. Woch.*, 1921, 2.
- Mayer et Zeiss.** — Weiteres über die Wirkung von Bayer 205-Serum. (Menschen-serum). *Arch. für Schiffs- und Trop. Hyg.*, 1921, 25.
- Mayer et Zeiss.** — Ueber die Wirksamkeit des Serums mit Bayer 205 vorbehandelter Kaninchen. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1921, Bd. 25, H. 9.
- Mayer et Zeiss.** — Nuevas investigaciones sobre el Bayer 205 ruientensente descubierto para combatio el tripanosoma. *Rev. Med. de Hamburgo*. 1921, 5.
- Schuckmann.** — Ueber die Einwirkung von Bayer 205 auf Trypanosomen ausserhalb des Tierkörpers. *Ztbl. für Bakt.*, 1921, 86, 6.
- Muhllens et Menck.** — Ueber Behandlung von menschlicher Trypanosomiasis mit Bayer 205. *Inst. für Schiffs- und Trop. Krkht.*, Hamburg. *Münch. Med. Wochenschrift*, 1921, N. 46.
- Wenyon.** — The action of Bayer 205 on trypanosoma equiperdum in experimentally infected mice. *Brit. Med. Journ.*, 1921, Nr. 3175.
- Yorke.** — The Treatment of a case of Rhodesian Sleeping sickness by the preparation known as Bayer 205. *Ann. of Trop. Med. and Paras.*, 1921, 15, 4.
- Mayer.** — Ueber intralumbale Behandlung mit Bayer 205 bei Trypanosomenkrankheiten. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1921, 25, 12.
- Mayer et Menck.** — Ueber die Ausscheidung von Bayer 205 in wirksamer Form im Harn behandelter Menschen und Tiere. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1921, 25, 12.
- Jensen.** — The cure of sleeping sickness. *Brit. Med. Journ.*, 1921, 3176, 814.
- Mayer.** — Ueber orale Behandlung und Prophylaxe der Trypanosomenkrankheiten mit Bayer 205. *Münch. Med. Woch.*, 1922, Bd. 19.
- Mayer et Zeiss.** — Weitere Beobachtungen über das Verhalten des neuen Trypanosomenheilmittel Bayer 205 im Blut. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1922, 26, 5.
- Mayer.** — Ueber das neue Trypanosomenheilmittel Bayer 205 und seine Bedeutung für die chemotherapeutische Forschung. *Deutsche Med., Woch.*, 1922, 40 et *Pharmazeutische Zeitung*, 1922, 76, 809.
- Brumpt E. et Lavier G.** — Mode d'action du « Bayer 205 » sur divers hématozoaires : Trypanosomes, Piroplasmies, Theilériés, Anaplasmies. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, vol. XV, 1922, pp. 613-621.
- Mayer.** — Acerca del nuevo remedio tripanosomiasico Bayer 205 en el hombre y en los animales. *Rev. Med. de Hamburgo*, 1922, 8.
- Mayer et Menck.** — Beitrag zur Behandlung der Schlafkrankheit mit Bayer 205 und dessen Verhalten in menschlichen Körper. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1922, Bd. 26, 7.

- Mayer.** — Ueber Resorption und Wirkung des Trypanosomenheilmittel Bayer 205 bei innerlicher Behandlung. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1922, 26, 8.
- Mollon.** — Ueber einen Fall von Kala-Azar, behandelt mit Bayer 205. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1922, Bd. 26, 9.
- Mayer.** — Richtlinien für die Anwendung von Bayer 205 bei Trypanosomenkrankheiten. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1922, Bd. 26.
- W. Pfeiler.** — Kasuistische Mitteilungen über ein anscheinender Versagen der Bayer 205. — Behandlung bei an natürlicher Beschälseuche leidenden Pferden. *Central. für Bakt.*, t. 88, 1922, pp. 48-53, Origin.
- Kleine et Fischer.** — Bericht über die Prüfung von Bayer 205 in Afrika. *Deutsche Med. Wochens.*, 1922, 51.
- Stephens et Yorke.** — A case of sleeping sickness (Tryp. Gambiense) treated by Bayer 205. *Ann. of Trop. Med. and Paras.*, 1922, 16, 4.
- Menk.** — Zur Behandlung der afrikanischen Schlafkrankheit mit Bayer 205. *Münch. Med. Wochenschrift.*, 1923, 1.
- Cheinis.** — Deux nouveaux agents trypanocides. *Presse Médicale.*, 1923, 9, 81.
- Low et Manson-Bahr.** — Ueber die Heilwirkung von Bayer 205 bei menschlicher Trypanosomenkrankheit. *Lancet*, 1922, 5181.
- Low et Manson-Bahr.** — New remedies for sleeping sickness. *Brit. Med. Journ.*, 1923, 149.
- Low et Manson-Bahr.** — The treatment of human trypanosomiasis by Bayer 205. *Transact. of the Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, 1923, 7.
- Wenyon.** — Note on the trypanosomicidal action of the serum and cerebrospinal fluid of cases of human trypanosomiasis treated with 205 and on a strain of trypanosoma Rhodesiense. *Transact. of the Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1923, 7.
- Thomson et Robertson.** — The action of the urine of a human-patient teated with Bayer 205 on a infection of the trypanosoma Rhodesiense in an experimental animal. *Transact. Roy. Soc.*, 1923, 7.
- Lindenberg.** — Ueber die Behandlung der brasilianischen Hautleishmaniose mit Bayer 205. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1923, 27, 2.
- Yorke.** — Die Behandlung von Kala-Azar mit Bayer 205. *Brit. Med. Journ.*, 1923, 3244.
- Warburg.** — Zwei neue trypanozide Spezifika : Tryparsamide und Bayer 205. *Ugeskrift for Læger.*, 1923, 17, 290.
- Sei.** — Ueber den Einfluss von Bayer 205 auf das Blut. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1923, 27, 4, 130.
- Bousmann.** — Ueber Bayer 205. *Deutsche Med. Wochenschrift.*, 1923, 21, 672.
- Kolle et Schlossberger.** — Chemo-therapeutische Versuche bei Tuberkulose. *Zeitschrift für Hyg. und Infektionskrankheiten.*, 1923, 100, 1.107.
- Steppuhn, Zeiss et Brychonenko.** — Biochemische Untersuchungen über Bayer 205. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1923, 27, 206.
- Kleine et Fischer.** — Zweiter Bericht über die Prüfung von Bayer 205 in Afrika. *Deutsche Med. Wochenschrift.*, 1923, 32, 1039.
- Sei.** — Ueber den Nachweis von Bayer 205 in den Organen behandelter Tiere. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1923, 27, 257.
- Sei.** — Ueber die morphologischen Veränderungen der Trypanosomen bei Behandlung von Tieren mit Bayer 205. *Zeitschrift für Hyg. und Infektionskrankheiten.*, 1923, 100, 3/4, 410.

- De Buen et Luenco.** — Trypanosomenlösende Eigenschaft des Serums eines mit Bayer 205 behandelten Patienten. *Arch. del Instituto Nacional de Hyg. de Alfonso XIII.*, 3 Jg. 2, 53.
- De Buen et Luenco.** — Therapeutische Versuche mit Bayer 205 in zwei Fällen von Trypanosomiasis beim Menschen. *Arch. del Inst. Nac. de Hyg. de Alfonso XIII.*, 2 Jg. 2, 85.
- Huerta.** — Essayos terapeuticos del Bayer 205 en la tripanosomiasis humana. *Rev. Med. de Hamburgo.*, 1923, 11, 344.
- Napier.** — The failure of Bayer 205 in the treatment of kala-azar. *Ind. Med. Gaz.*, 1923, 415.
- Sei.** — Beitrag zur prophylaktischen Wirkung von Bayer 205. *Arch. für Schiffs- und Tropen-Hyg.*, 1923, 384.
- Steppuhn et Brychonenko.** — Ueber die Wirkung von Bayer 205, auf die Blutgerinnung in vivo und vitro. *Biochem. Zeitschr.*, 1923, 140, 1.
- Pittaluga.** — Dos casos de tripanosomiasis ya uno de Kala-azar infantil. *Med. Ibera.*, 1923, 285, 343.
- Bertrand.** — L'état actuel du traitement de la trypanosomiase humaine. *Le Scalpel.*, 1923, 47, 1341.
- Balozet, Larier et Velu.** — Traitement d'un cheval douriné par le Bayer 205. *Ann. Parasit. hum. et comp.*, avril 1923, vol. 1, n° 1. p. 70.
- Derbisch et Laigret.** — Contribution à l'étude des modes de disparition des trypanosomes des souris, sous l'action de divers médicaments actifs: émétique, 189, 205 Bayer. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1923, 16, 10, 770.
- Duncan et Manson-Bahr.** — The action of Bayer 205 on the tissues in fatal cases of Kala-azar and trypanosomiasis. *Trans. Roy. Soc.*, 1923, 24, 6-7, 17, 392.
- Steppuhn, Utkina et Ljubow.** — Eine quantitative Method zur Bestimmung von Bayer 205 im Serum, Harn und Gewebe. *Klin. Wochenschrift.*, 1924, 4, 154.
- Pope.** — Synthetic therapeutic agents. *Brit. Med. Journ.*, 1924, 3297, 413.
- Ziemann.** — Einiges Neuere aus dem Gebiete der Tropenkrankheiten und der Tropenhygiene. *Med. Klin.*, 1924, 8, 254.
- Kleine.** — Ueber meine Reise nach Afrika, zur Prüfung von Bayer 205. *Med. Klin.*, 1924, 12, 367.
- Morgenroth et Freund.** — Ueber die Wirkungsweise von Bayer 205 bei der experimentellen Trypanosomeninfektion der Maus. *Klin. Wochenschrift.*, 1924, 2, 53.
- Shintake.** — Ueber die Beeinflussung der Vermehrung der Trypanosomen durch Bayer 205. *Arch. für Schiffs- und Tropen-Hyg.*, 1924, 27, 433.
- Morgenroth.** — Kurze Mitteilung zur Wirkungsweise von Bayer 205. *Klin. Wochenschrift.*, 1924, 18, 808.
- E. Fourneau, J. Tréfouel, Mme J. Tréfouel et J. Vallée.** — Sur une nouvelle série de médicaments trypanocides. *C. R. Acad. Sc.*, 11 fév. 1924 et *Ann. de l'Institut Pasteur*, n° 2, février 1924.
- Sigmund.** — Zur Histologie der experimentellen Trypanosomeninfektion und ihre Heilung. *Münch. Med. Wochenschrift*, 1924, 31, 1081.
- Dale.** — Progress and prospects in chemotherapy. *Brit. Med. Journal.*, 1924, 3319, 219.
- Lange et Kersten.** — Weitere Untersuchungen über Bayer 205. *Zentralbl. für Bakt.*, 1924, 1, 91, 5, 523.
- Arcoleo.** — Ein Fall von Kala-azar bei einem Muselmann, der mit Bayer 205 geheilt wurde. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1924, 28, 7, 95.

- Ishimori.** — Ueber den Einfluss von Säuren und Alkali auf die Toxizität und therapeutische Wirksamkeit verschiedener chemotherapeutischen Substanze. *Zeitschrift für Hyg. und Infektkr.*, 1924, 102, 323.
- Fontana.** — Statistische Ergebnisse der Behandlung menschlicher Schlafkrankheit mit Bayer 205. *Arch. Med. Belges.*, 1924, 4, 278.
- Kolle.** — Studien über das chemotherapeutische Mittel Bayer 205. *Arbeiten aus dem Staatsinstitut für Exp. Therapie und dem Georg. Speyer Haus Frankfurt*, 1924, 17. 3 Mémoires :
- Kolle.** — 1) Ueber den chemotherapeutischen Wirkungsvorgang und die Arzneifestigkeit bei Bayer 205 und andern chemischen Stoffen. *l. c.*
- Leupold.** — 2) Gewinnung und Eigenschaften von Bayer 205 festen Trypanosomenstämmen.
- Collier.** — 3) Untersuchungen über die Festigkeit von Tsetsetrypanosomen gegen Bayer 205 und Arsenikalien.
- Iturbe.** — The effect of Bayer 205 on the trypanosoma Venezuelense. *Intern. Conference on Health probl. in Trop. America.*, 1924, 996.
- Rose.** — Bayer 205 in Filariasis. *Internat. Conference on health problems in Trop. America.*, 1924, Seite 257.
- Tanon et Jamot.** — Le traitement de la maladie du sommeil au Cameroun avec le Bayer 205. Action sur les reins et sur le foie. *Ahn. de Parasit. Humaine et Comparée.*, 1924.
- Letonturier, Jamot et De Marqueisac.** — La prophylaxie de la maladie du sommeil au Cameroun dans les secteurs du Haut-Nyong et de Doumé. *Ann. Inst. Pasteur*, 1924, 38, 12, 1053.
- Nauck.** — Untersuchungen über die Wirkung des Trypanosomenheilmittels Bayer 205. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1925, Band 29, 1.
- Moschowsky.** — Ueber die Einwirkung von Germanin (Bayer 205) auf Leishmanien. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1925, Bd. 29, 40.
- Hayashi.** — Vorläufige Mitteilung über die Wirkung des Chemotherapeuticums Bayer 205 bei der endemischen japanischen Tsutsugamushikrankheit. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1925, 29, 65.
- Freund.** — Zum biologischen Nachweis von Bayer 205 im Organismus. *Deutsche Med. Woch.*, 1925, 21, 681.
- Haifer.** — Sulla Chemioterapia moderna delle tripanosi. *Arch. Ital. di scienze mediche Coloniali.*, 1925, 9/10, 118.
- Fischer.** — Die Schlafkrankheit auf Fernando Poo (Erfahrungen mit der Germanin-Behandlung. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1925, 29, 255.
- Kiang.** — Ueber die Bildung spezifischer Antikörper durch die Behandlung mit Bayer 205 (Germanin). *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1925, 29, 572.
- Yorke.** — Further work on the treatment of sleeping sickness. *Trop. Disease Bulletin.*, 1925, 22, 597.
- Walravens.** — Le traitement de la maladie du sommeil par le Bayer 205. *Presse Médicale.*, 1925, 19, 1-2, 81.
- Laigret et Blanchard.** — Premiers essais du 309 dans quelques trypanosomiasis expérimentales et dans la trypanosomie de l'homme. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1925, 18, 5, 410.
- Van den Branden.** — Sur un essai d'administration de Bayer 205 prophylactique, dans une agglomération indigène. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 1925, p. 175.
- Kligier et Weitzmann.** — Die Wirkungsweise von Bayer 205 auf Trypanosomen. *Ann. of Trop. Med. and Paras.*, 1925, 19, 2, 235.

- Fairbrother, Mason, Perkin et Renshaw.** — Herstellung gewisser substituierter Harnstoffe und ihre Anwendung in der Behandlung der Schlafkrankheit. *Journal of Pathol. and Bacter.*, 1925, 28, 3, 515.
- Freund.** — Ueber die antimutative Wirkung von Bayer 205. *Zeitschr. für Immunitätsforschung und Exp. Therapie.*, 1925, 43, 3, 253.
- Van Saceghem.** — Contribution à l'étude du 309 Fourneau dans les trypanosomiasis animales. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, p. 453, 1925.
- Van den Branden.** — L'action du Naganol, Bayer 205 vétérinaire, sur les infections à T. congolense et à T. dimorphon. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 1926, p. 207.
- Schofield.** — Treatment of Sleeping sickness. *Brit. Med. Journal*, 1926, 3394, 92.
- Schmidt.** — Ueber einige biologische Eigenschaften von Germanin (Bayer 205). *Zeitschr. für Imm. Forsch.*, 1926, 45, 6.
- Röhl.** — Ueber die Wirkungsweise von Stoffen aus der Reihe des Bayer 205. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1926, 20, 1, 103.
- Strada-Lopes.** — Vorläufige Mitteilung über die Behandlung von Schlafkrankheit mit Germanin (Bayer 205). *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1926, 5, 2, 179.
- Macleane.** — Rhodesian sleeping sickness and its treatment. *Ann. of Trop. Med. and Paras.*, 1926, Dezember.
- Keavill.** — Die Behandlung der Schlafkrankheit (*Trypanosoma rhodesiense*). Bericht über 50 Fälle. *Transactions Roy. Soc.*, 1926, 20, 1/2, 111.
- Sharp.** — A note on the treatment of Plagua in Nigeria with Bayer 205. *Transactions of the Roy. Soc. of Trop. Med. Hyg.*, 1926, 19, 8, 482.
- Van den Branden.** — Suite de l'observation de quelques trypanosomés traités au Bayer 205. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1926, p. 227. Voir aussi : *Annales Soc. Belges Méd. Trop.* 1926, p. 283.
- Kellersberger.** — Bayer 205 bei Schlafkrankheit. *Bull. Med. Katanga.*, 1926, 1, 3.
- Ledentu et Daude.** — Contribution à l'étude du produit 309, dans la trypanosomiose des bovidés. Action préventive et action curative. *Bull. Soc. Pathol. exotique.*, 19, 694, 1926.
- Collier.** — Sobre de la accion de Bayer 205 en combinacion con Antimonio. *Rev. Sud Amer. de Endocrinologia., etc.*, 1926, 2.
- Toboka.** — Traitement de la maladie du sommeil à T. Rhodesiense. *Ann. Med. and Sanit. Reports.*, 1926, p. 87.
- Makarowa et Zeiss.** — Kolloidchemische Bindungsreaktionen von Germanin und Eiweisskomplexe. Bayer 205 im Toxin-Antitoxin-Anaphylaxieversuch. *Zeitschr. für Immun. Forsch.*, 1926, 47, 110.
- G. Ledentu.** — Note complémentaire sur l'action curative du 309-Fourneau dans la trypanosomiose bovine. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1926, p. 692.
- Mazza et Bernasconi.** — Ensayos de tratamiento de la leishmaniosis tegumentaria americana por el Bayer 205. *Boletín del Inst. de Clínica Quirúrgica.*, 1926, 11.
- Kulkow.** — Zur Behandlung der multiplen Sklerose mit Bayer 205 (Germanin). *Zeitschr. für die Ges. Neur. und Psych.*, 1926, 104, 3.
- Schilling et Sciengalewicz.** — Experimentelle Untersuchungen über pharmacodynamische Eigenschaften von Bayer 205. *Medycyna Społeczna i Doświadczenia.*, 1926, 5/6, 408.
- Dye.** — Die Serum-Formalin-Reaktion bei der durch *Trypanosoma Rhodesiense* erzeugten Infektion. *Trans. Roy. Soc.*, 1926, 20, 1/2, 74.
- Collier.** — Zur Biochemie von Bayer 205. *Zeitschr. f. Ges. Exp. Med.*, 1927, 54, 5/6, 606.

- L. Broudin et Barotte.** — Sur le traitement du Surra. *Arch. I. P. Indo-Chine.*, nos 6 et 7, 1927, p. 127.
- Wiechmann et Horster.** — Studien über experimentelle Infektionskrankheiten. Ueber die Veränderung der Serum-Eiweisskörper bei der experimentellen Trypanosomeninfektion des Kaninchens und über ihre Beeinflussung durch Bayer 205. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1927, 155, 177.
- Manson-Bahr et Steppuhn.** — Experimentelles zur Anwendung von Germanin (Bayer 205) bei Bluttransfusionen. *Münch. Med. Wochenschr.*, 1927, 31, 1316.
- Collier.** — Die Beeinflussung des anaphylaktischen Schokes durch Bayerkörper. *Zeitschr. f. Imm. Forsch.*, 1927, 52, 3/4, 191.
- A. Fathy.** — Recherches expérimentales sur le traitement de l'infection à T. Evansi par le 309-Fourneau. *Thèse pour le Doctorat Vétérinaire*, Paris, 1927.
- Levaditi et Klarenbeck.** — Prophylaxie des Trypanosomiasen par ingestion de Moranyl. *C. R. Acad. des Sciences.*, 16 mai 1927, p. 1213.
- Tapia.** — Sobre un caso de tripanosomiasis tratado von Bayer y Tryparsamide. *Arch. de Med. Quirurgia y especialidades.*, 1927, 27, 1, 5.
- Iwanoff.** — Beeinflussung des anaphylaktischen Schokes durch Natronlauge und Germanin. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.*, 1927, 108, 152.
- Moschkowsky.** — Zur Frage des Wirkungsmechanismus von Germanin (Bayer 205) auf Trypanosomen. *Arch. f. Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1927, 11, 541.
- G. Le Louet, A. Romary, L. Broudin et Nguyen-Trung-Truyen.** — L'action des médications mixtes 309-914 et 309-Sulfarsenol, dans le surra des bovidés et des équidés (Tryp. annamense). *C. R. Soc. Biol.*, 1927 t. XCVII, p. 1075.
- Strada-Lopes.** — Notes complémentaires sur le traitement de la trypanosomie humaine par la Germanine (Bayer 205). *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 1927, 7, 1, 1.
- S. C. J. Bennet.** — Rapport annuel pour 1927 du Département vétérinaire du Soudan.
- Fischer.** — Beobachtungen an einem Fall von afrikanischer Schlafkrankheit. *Festschr. z. 70. Geburtst. v. Prof. Nocht.*, 1927, 98.
- Van den Branden.** — Seconde note préliminaire sur les essais de l'administration du Bayer 205 prophylactique à des agglomérations indigènes. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 1927, 7, 2, 147.
- Bossert.** — Compte-rendu de l'expérimentation du 309-Fourneau, dans le secteur de Prophylaxie n° 1. (Afrique équatoriale française). *Bull. Soc. de Pathol. exot.*, vol. 20, p. 460, 1927.
- Kleine.** — Mein Anteil in der Schlafkrankheitsexpedition des Völkerbundes. *Med. Klinik.*, 1928, 15, 566.
- Krone.** — Beitrag zur Therapie der Orienbeule (Verruga peruana, Verruga orientalis, Leishmania tropica, Rhagas de Bauru, etc...) und der tropischen Splenomegalie. *Praxis*, 1928, 11, 3.
- A. Kazawa.** — Comparaison de la Germanine et du Naganol. Action préventive du 205 Bayer contre T. Gambiense, T. Evansi, T. equiperdum. *Journ. Japan. Soc. of Vet. Sc.*, VII, 1928, n° 2, p. 17.
- Yakimoff, Wasilewskaja, Markowa et Petraschewskaja-Klimas.** — Wirkung von Bayer 205 auf die Trypanosomeninfektion. *Russ. Journ. Trop. Medizin.*, 1927, 9. Zentralbl. für Bakt., 1928, 105, 416.
- Wiechmann et Koch.** — Hat Bayer 205 einen Einfluss auf den anaphylaktischen Schock? *Arch. für exp. Path. und Pharmak.*, 1928, 132, 118.
- L. Laigret.** — Contribution à l'étude du traitement et de la prophylaxie de la maladie du sommeil en Afrique eq. française, *Thèse*, Paris, 1928.

- Kliger.** — Sensibilité et résistance aux Infections à Trypanosomes. La durée, la spécificité et la transmission héréditaire de la résistance conférée par le traitement avec le Bayer 205 (Germanine ou Moranyl). *Ann. Trop. Med. and Paras.*, juin 1928, 22, 1, 21.
- L. Broudin, Le Louet et Romary.** — Traitement du Surra équin naturel à T. Annamense, par le mélange de sulfarsenolet de 309. *C. R. Soc. Biol.*, n° 33, 1928.
- P. Bergeon.** — Le surra au Tonkin ; essai de chimiothérapie. *Bull. Soc. des Sc. Vét. de Lyon*, n° 2, 1928.
- Fourche et Ricklin.** — Expérimentation du Bayer 205, au point de vue préventif, dans la pratique itinérante. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1928, 2, p. 143.
- W. L. Yakimoff, W. S. Belawine et S. F. Rubkewitsch.** — Die Immunisation mit Hilfe von Bayer 205 (Naganol) gegen die Beschälseuche. *Cent. für Bak. Orig.*, t. CIX, 26 octobre 1928, pp. 48-50.
- Rubinstein.** — Ueber eine bisher noch unbekannte Funktion des reticuloendothelialen Systems : Die Abhängigkeit der Chemotherapie und Chemoprophylaxe von der Blockierung des reticulo-endothelialen Apparates. *Zeitschrift für Immunitätsforschungen*, 1928, 57, 107.
- Stuber et Lang.** — Untersuchungen zur Lehre von der Blutgerinnung. Ueber die Hemmung oder Blutgerinnung durch Germanin (Bayer 205). *Biochem. Zeitschr.*, 1928, 194, 204.
- Keevill.** — Trypanosoma rhodesiense infection treated with Bayer 205 or Fournau 309. *Transactions Roy. Soc.*, 1928, 22, 1, 83.
- M. Mayer.** — Die Behandlung und Prophylaxe der afrikanischen Schlafkrankheit mit Germanin. *Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1928, 10, 528.
- Dwolaizkaja-Barychenowa.** — Das Germanin als Antagonist des anaphylaktischen Schokes. *Zeitschr. f. Immun. Forsch. u. Exp. Therap.*, 1928, 58, 532.
- Reiner et Raveskuty.** — Der Wirkungsmechanismus von Bayer 205. *Orvosi hetilap.*, 1928, 1.
- O. Nieschluz et F. Kraneveld.** — Sur l'action préventive du Naganol dans le traitement du surra du cheval. *Med. Ind. Blad. voor Diergenesk.*, 1928, vol. XL, p. 491.
- W. Treffers et M. Roesli.** — Résultats du traitement de chevaux atteints de surra, par le Naganol-Atoxyl dans le district de Semarang. *Med. Ind. Blad. voor Diergenesk.*, XL, p. 327, 1928.
- Zeiss-Emelin.** — Ist Bayer 205 nur ein trypanocides Mittel ? *Journ. Microbiologie i Pathol.*, 1928, 5, 2.
- Corson.** — A case of Rhodesian sleeping sickness in an European contracted in the Ikome sleeping sickness area of Tanganyika Territory. *Ann. Trop. Med. and Paras.*, 1928, 22, 1, 17.
- Pfannenstiel et Scharlau.** — Heilversuche an trypanosomeninfizierten Tieren auf unspezifischem Wege. Zugleich eine Möglichkeit zur Verbesserung der Germaninwirkung. *Zentralbl. f. Bakt. Parasitenkunde u. Infekt. Krankh.*, Beiheft zu Band 110.
- Adams.** — Ueber das Wesen der trypanociden Wirkung menschlichen Normalserums. *Ztschr. f. Immun. Forsch.*, 1928, 58, 459.
- Almeida.** — Erfahrungen mit Germanin. *Revista Medica de Angola.*, 1928, 5, 40.
- Saunders.** — Intrathecal Bayer 205. *West African Med. Journ.*, 1928, 1, 3, 44.
- Saunders.** — The minor symptomatology of trypanosomiasis. *West African Med. Journ.*, 1928, 1, 4, 74.
- H. Jacotot.** — Essai de traitement du surra par l'emploi du 309, associé au bismuth. *Bull. Path. Exot.*, t. 22, p. 669, 1929.

- E. Fourneau.** — Au sujet du Moranyl. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, vol. 22, 1929, p. 872.
- Sicé et Malbrant.** — Nouveaux essais de préservation des bovidés, contre les trypanosomes, par le 309 Fourneau. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 22, p. 776, 1929.
- L. Launoy, P. Nicolle et M. Prieur.** — Détermination des doses liminaires préventives du composé Bayer-205 — Fourneau-309 dans quelques trypanosomiases expérimentales. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, vol. 101, p. 650.
- L. Launoy, P. Nicolle et M. Prieur.** — Nouveaux documents relatifs à la détermination des doses liminaires, curatives et préventives, du composé 205 Bayer — 309-Fourneau, dans le Nagana expérimental du Chat. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, vol. 102, pp. 661 et 663.
- W. Emelin et Zeiss.** — Cinq ans de recherches sur le traitement de la Trypanosomiase des chameaux en Russie, avec le Bayer 205. *XC Réunion des naturalistes et des médecins allemands.*, Hambourg, 16-22, sept. 1928.
- Homann.** — Germanin-Behandlung bei multipler Sklerose. *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1929, 15, 614.
- Graf.** — Beitrag zur Pathologie der Glossina palpalis-Shichs und der Inkubationszeit bei Schlafkrankheit. *Arch. für Schiffs- und Tropen-Hyg.*, 1929, 2, 219.
- Corson.** — Sleeping sickness in the Ikoma Distrikt of Tanganyika territory; notes on some cases treated by Prof. F. K. Kleine. *The Ann. of Trop. Med. and Paras.*, 1928, 22, 4.
- Sounders.** — Report on cases of Trypanosomiasis treated with Bayer 205 in Gold Coast. *Rep. on Med. and San. Dept. for Year, apr. 1927*, Appendix B., 91-104.
- Leupold.** — Die Verhütung einer Bayer 205-Festigkeit im simultanem Kombinationsversuch. *Arb. aus dem Staatsinst. f. exp. Therap.*, Frankfurt a/M., 1928, 21, 110.
- Hattori.** — Ueber den Einfluss des Germanin auf die Anaphylaxie. *Vortrag in der Sitzung der Hyg. Gesellschaft in Tokyo.*, Dezember 1928.
- Maclean.** — A dermatitis associated with Bayer 205 treatment of Rhodesian Trypanosomiasis. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1928, 22, 4, 531.
- Maclean.** — Note on the treatment of fifty-two cases of Rhodesian Trypanosomiasis with Bayer 205 and Tryparsamide. *Ann. of Trop. Med. and Paras.*, 1929, 23, 3, 337.
- Weicksel.** — Aussprache über Thrombose. *Med. Klinik.*, 1929, 43, 1681.
- Kritschewski et Kaganova.** — Zur Frage der antimutativen Wirkung des Germanin. *Zeitschr. f. Immun. Forsch. u. exp. Ther.*, 1929, 61, 478.
- Muhls.** — Trypanosomiasis bei Mutter und Säugling. *Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hyg.*, 1929, 3, 181.
- Maclean.** — A report on Human Trypanosomiasis in Tanganyika Territory for the Year ending 31st. dec. 1927. S. 129-138. *Ref. Tropical Diseases, Bulletin.*, 1929, 26, 9, 695.
- P. Zijp.** — La valeur thérapeutique du naganol et de l'atoxyl dans le traitement du surra du cheval et la prévention des maladies des animaux. *Nederl. Indisch Bladen v. Diergenesk.*, juin 1929, vol. 41, N° 3, pp. 239-252.
- S. Amanschouloff, P. M. Arbousoff et A. Schurawleff.** — Peut-on stériliser l'organisme par l'emploi de doses thérapeutiques moyennes de naganol chez les animaux trypanosomiés. *Centralbl. für Bakt.*, 1929, vol. LXIII, p. 36.
- Beilinson.** — Einfluss von Bayer 205 auf die Trypsinwirkung. *Shurnal exp. Biologii i Mediziny.*, 1929, 29, 52.

- L. Launoy.** — Sur l'importance du problème des trypanosomiasés en Afrique Equatoriale. *Annales Coloniales quotid.*, 17 octobre 1929 et *Cahiers de Médecine Vétérinaire.*, n° 8, février 1930.
- Walravens.** — L'émétique par voie buccale dans le traitement des Trypanosomiasés. *Ann. Soc. Belge de Med. Trop.*, 1, 1930, 85.
- Jamot et Chambon.** — Contribution à l'étude du pouvoir préventif du 205 Bayer — 309 Fourneau, contre la maladie du sommeil. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1930, 23, 491.
- L. Launoy.** — La méthode de prévention chimique dans la lutte contre les trypanosomiasés. *Bull. Sci. Pharmac.*, 1930, 2, 105.
- Jiroved-Kocian.** — Ueber die Schutzwirkung von Bayer 205 auf einige Eiweissstoffe. *Biochem. Zeitschrift.*, 1930, 220, 27.
- Zschucke-Najera.** — Observaciones sobre un caso mortal de tripanosomiasis humana tratado por el Bayer 205. *Medicina de los Paises Calidos.*, 1930, 1, 39.
- Fischer et Kunert.** — Untersuchungen über die Behandlung der menschlichen Schlafkrankheit mit peroralen Gaben von Bayer 205. *Arch. für Schiffs- und Tropen-Hyg.*, 1930, 5, 252.
- Van der Elst et Missal.** — Traitement de la trypanosomiasé bovine expérimentale par le mélange de sulfarsénol et de 309. *C. R. Soc. Biol.*, 20 octobre, 1929.
- Barlowatz.** — L'arsénorésistance dans la Trypanosomiasé humaine. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1930, 3, 291.
- L. Launoy et M. Prieur.** — Premiers résultats relatifs à l'action trypanocidé du 205-Bayer — 309 - Fourneau. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 103, 478.
- L. Launoy et M. Prieur.** — Résistance du Trypanosoma Brucei au 205-Bayer — 309 - Fourneau chez le lapin et avirulence pour la souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 103, 481.
- L. Launoy et M. Prieur.** — Action synergique d'un sérum spécifique et du 205-Bayer — 309 - Fourneau injecté à dose curative fractionnée, dans le traitement du nagana expérimental de la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, vol. 105, p. 690.
- C. Bubberman.** — Prévention des Trypanosomiasés aux Indes Néerlandaises. *XI^e Congrès de Médecine Vétérinaire*, Londres, 1930.
- H. E. Hornby.** — Contrôle des Trypanosomiasés animales. *XI^e Congrès International de Med. Vétérinaire*, Londres, 1930.
- Le Louet.** — Action préventive du 309 - Fourneau — 205-Bayer associé au Sulfarsénobenzol, dans le surra des Equidés. *XI^e Congrès de Médecine Vétérinaire*, Londres, 1930.
- Arnaud.** — Au sujet de l'arsénorésistance de la trypanosomiasé humaine. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1930, 461, 23.
- L. Launoy et M^{lle} Prieur.** — Nouveaux documents relatifs à l'étude du mécanisme de l'action trypanocidé du 205 Bayer — 309 Fourneau. *C. R. Soc. Biol.*, vol. 105, 1930, p. 690.
- L. Launoy, P. Nicolle et M. Prieur.** — Recherches sur la thérapie et la prévention du Nagana expérimental de la souris et du chat avec le 205 Bayer — 309 Fourneau. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1930, p. 630.
- L. Najera.** — Valeur relative de la Tryparsamide et du Bayer 205, agents thérapeutiques dans la Trypanosomiasé humaine. *Med. de los Paises Calidos*, n° 5, 1930, p. 394.
- J. A. Kolmer.** — Note sur l'activité trypanocidé et spirochéticidé du Bayer 205. *The American Journal of Syphilis*, juillet 1930, p. 320.
- Van der Elst et Missal.** — Essais de traitement de la trypanosomiasé bovine. *Rev. d'Hyg. et de Méd. Prév.*, T. LII, n° 12, 1930, p. 944.

- H. Jacotot.** — Sur la chimiothérapie préventive du surra équin. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 23, 1930.
- L. Launoy, P. Nicolle et M. Prieur.** — De l'action trypanocide synergique du 205-Bayer—309-Fourneau et de quelques composés organiques d'antimoine, sur l'infection expérimentale à *T. Congolense* de la souris et du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 106, p. 712, 1931.
- L. Launoy et M. Prieur.** — Action synergique du 205-Bayer—309-Fourneau et d'un sérum spécifique dans le traitement du *Nagana* expérimental de la souris. *Bull. Soc. de Pathol. exotiq.*, séance du 15 avril 1931.
- G. W. Vincent.** — Four cases of Plague treated with Bayer 205. *The Indian Med. Gaz.*, n° 3, Mars 1931, p. 126.
- Garcia Chico et J. Zschucke.** — Nuevas aportaciones sobre la « valoración » relativa de la triparasamida y del Bayer 205 (Respuesta al Dr. Najera). *Med. de los Paises Calidos. Rev. Espagnol de Med. e Hig. Colon. patol. Trop. y parasitol.* Mars 1931, Année IV, N° 2, p. 108.
-

